

## **THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LA REUNION**

**Ecole doctorale** n° 542, Sciences, Technologies et Santé (STS)  
**Spécialité de doctorat:** Epidémiologie

Soutenue publiquement le 02/10/2019, par  
**Vincent PORPHYRE**

---

**Modélisation multi-agents appliquée au secteur de l'élevage porcin  
à Madagascar pour la conception et l'évaluation de scénarii de  
lutte contre la cysticercose**

---

*Thèse dirigée par :* Dr Éric Cardinale

*Devant le jury composé de :*

Despres, Philippe	PU	Université de la Réunion	Président du jury
Dufour, Barbara	PU	Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort	Rapporteuse
Hendrikx, Pascal	DR	France Vétérinaire International	Rapporteur
Gonthier, Marie-Paule	PU	Université de la Réunion	Examinatrice
Samison, Luc Hervé	PU	Université d'Antananarivo	Examineur
Cardinale, Éric	PhD, HDR	Cirad	Directeur de thèse



*Il n'appartient pas au cochon de dire que la cour du mouton est sale.*

Proverbe africain

*Le chien lève vers vous des yeux implorants, le chat vous regarde de haut. Mais parlez-moi du cochon! Le cochon, lui, vous regarde droit dans les yeux, d'égal à égal.*

Winston Churchill

*La chenille devient papillon, le cochon devient saucisson, c'est une grande loi de la nature.*

François Cavanna

*C'est pour la plupart des hommes un exemple décourageant que la sérénité d'un cochon.*

Anatole France



# Remerciements

A mes fils préférés, Tom et Nino,

A mes parents, fans de toujours,

A mon directeur de thèse et néanmoins collègue et ami, Eric Cardinale

A mes partenaires du FOFIFA, de la DSV et de l'IPM sans qui rien n'aurait été possible : Harena, Michel, Ronan, Anja, Diana, Modestine

A mes jeunes collègues du Cirad qui m'ont énormément aidé à tenir bon : Sarah, Camille, Marion, David, Céline, Damien, Caroline

A mes moins jeunes collègues à la Réunion, pour leur bonne humeur et leur soutien : Gisèle, Mathieu, Jean-Christophe, Serge, Emmanuel, Olivia, Marc, Frédéric, Jérôme, Mathilde, Sophie, Annelise, Cécile, Catherine

A mes collègues du Cirad dispersés sur la planète, pour leur appui et leurs conseils : Denis, Pierre, Bruno, Christophe, Daouda

A mes amis, Dom, Kenny, Philippe, Jérémie, Willy, Olivier et les autres...



# Je ne les oublie pas...

Dans tous les combats, des soldats tombent.

Alain Michault et Bénédicte Contamin s'en sont allé à quelques jours d'intervalle, en août 2015. Ils se connaissaient, travaillaient ensemble, notamment contre ce même parasite qui fait l'objet de ce mémoire, l'un à la Réunion au CHU à St Pierre, l'autre à Madagascar à la Fondation Mérieux, et luttait contre le même mal avec la même détermination. Ils restent pour moi un exemple de générosité et d'intelligence.





# Table des matières

REMERCIEMENTS	5
JE NE LES OUBLIE PAS...	7
TABLE DES MATIERES	9
LISTE DES FIGURES (HORS ARTICLES)	10
LISTE DES TABLES (HORS ARTICLES)	10
LISTE DES ANNEXES	10
INTRODUCTION	13
CADRE D'INTERVENTION	16
ORGANISATION GENERALE	17
PREMIERE PARTIE ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE	19
CHAPITRE 1 La cysticerose porcine : bases de connaissance	21
1 Le parasite	21
2 Cycle	23
3 La maladie chez le porc	24
4 La maladie chez l'homme	24
5 Le Diagnostic	27
6 Le traitement chez l'homme	32
7 Les outils de contrôle pour appréhender la maladie chez l'homme	35
8 Conséquences économique et sociétales	37
9 Les outils de contrôle pour maîtriser la maladie chez le porc	38
CHAPITRE 2 De la problématique du contrôle de la cysticerose à Madagascar	43
Conclusion de la Première Partie	45
DEUXIEME PARTIE VERS UNE MEILLEURE COMPREHENSION DE L'EPIDEMIOLOGIE DE LA CYSTICERCOSE PORCINE A MADAGASCAR	49
Conclusion de la Deuxième Partie	55
TROISIEME PARTIE DE LA MODELISATION MULTI-AGENTS DES DYNAMIQUES EPIDEMIOLOGIQUE ET SOCIO-ECONOMIQUE COMPLEXES	61
1 Contexte de modélisation	61
2 Conception du modèle	64
3 Exploration du modèle	67
Conclusion de la Troisième Partie	71
QUATRIEME PARTIE DISCUSSION & CONCLUSION	75
1 Des références à consolider	75
2 Notre modèle face à la concurrence	76
3 Vers une modélisation d'intervention	78
4 Besoins de recherche et perspectives	80
5 Conclusion	87
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	93
ANNEXES	113

# Liste des figures (hors articles)

Figure 1 - Distribution spatiale des élevages (bleu) et du marché (gris) du modèle SMA QualiPig. Les animaux indemnes de cysticercose à <i>T. solium</i> sont représentés en vert, les animaux infestés dont les larves sont au stade non matures en orange, et les animaux infestés dont les larves sont matures en rouge. Les mouvements d'animaux dans les élevages et hors des élevages sont indiqués par des flèches. ....	66
Figure 2 - Cartes de vulnérabilité des régions de Madagascar vis-à-vis des différentes phases du cycle épidémiologique de <i>Taenia solium</i> : (Carte 1) Excrétion des œufs <i>T. solium</i> dans l'environnement ; (Carte 2) Diffusion des œufs <i>T. solium</i> dans l'environnement ; (Carte 3) Survie des œufs dans l'environnement ; (Carte 4) Exposition des porcs aux œufs ; (Carte 5) Vulnérabilité de l'homme à la contamination par consommation de viande de porc contaminée, et (Carte 6) Vulnérabilité potentielle de l'homme par consommation de végétaux contaminés. ....	83

# Liste des tables (hors articles)

Tableau 1 - Taxonomie de <i>Taenia solium</i> .....	22
Tableau 2 - Pertes économiques dues à la cysticercose porcine dans 10 états africains .....	62
Tableau 3 - Détails des modèles décrits dans la littérature portant sur la transmission de <i>Taenia solium</i> (Dixon et al., 2019).....	77
Tableau 4 - Liste des paramètres spécifiques à la mise en œuvre de mesures de contrôle contre la cysticercose (n=12) à prendre en compte.....	80

# Liste des annexes

Annexe 1. Liste des publications.....	115
Annexe 2. Etude rétrospective des cas de cysticercose chez l'homme à la Réunion .....	118
Annexe 3. Mapping areas contaminated by <i>Taenia solium</i> eggs: a spatial multi-criteria evaluation approach in Madagascar.....	124

# INTRODUCTION



# INTRODUCTION

La cysticercose est une cestodose larvaire causée par le parasite *Taenia solium*. La téniose ou taeniasis est la forme adulte du parasite, spécifique de l'homme; il s'agit d'un ver plat d'une longueur de plusieurs mètres. Contrairement à la téniose, la cysticercose est due à *Cysticercus cellulosae*, métacestode de *T. solium*, et est liée à l'ingestion par l'Homme ou le porc des œufs du parasite présents dans l'environnement, l'eau ou l'alimentation souillée par les déjections humaines. Chez l'homme, la cysticercose provoque de très sévères encéphalites (neurocysticercose) et représente la principale étiologie de l'épilepsie acquise dans les pays en développement où la consommation de viande porcine est commune (Preux & Druet-Cabanac, 2005). Chez l'animal, on parle de ladrerie ; un porc ladre présente des kystes larvaires en forme de grain de riz inclus dans le muscle ; la viande devient impropre à la consommation. Les symptômes sont néanmoins limités mais les pertes économiques restent pénalisantes pour des éleveurs qui peuvent voir leurs animaux perdre cinquante pour cent de leur valeur en cas de contamination par le parasite.

La ladrerie porcine et la cysticercose humaine qui lui est associée sont cosmopolites. A l'échelle mondiale, particulièrement dans les pays en développement d'Afrique, d'Asie et d'Amérique latine, la cysticercose humaine est classée parmi les maladies négligées par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (Maurice, 2014). Madagascar, au même titre que les pays d'Afrique sub-saharienne (Gabriël *et al.*), est une région endémique car tous les éléments favorisant le cycle de *T. solium* y sont réunis : péril fécal important, élevage des porcs en liberté, accès des porcs aux fèces humaines, grande promiscuité homme-porc, défaut d'hygiène alimentaire et générale, abattage domestique ou clandestin des porcs et manque de contrôle vétérinaire des viandes. Le complexe téniose/cysticercose est pourtant classé parmi les maladies potentiellement éradicables. Cependant, le manque de données épidémiologiques fiables, le coût important des moyens de diagnostic et la méconnaissance de la maladie par les populations concernées font que la prévalence du complexe téniose/cysticercose reste mal connue à Madagascar.

Dans les pays développés, le complexe téniose/cysticercose humaine endémique a néanmoins quasiment disparu, notamment grâce à l'inspection des viandes à l'abattoir et à l'amélioration des conditions d'élevage des animaux. En Europe, les progrès globaux de l'hygiène et des pratiques d'élevage ont réussi à réduire considérablement voire à faire disparaître la parasitose (Devleeschauwer *et al.*). Cependant, une augmentation du nombre de cas est actuellement observée à la suite du développement du tourisme international et de l'explosion de l'immigration en provenance des régions d'endémie (Gabriël *et al.*). Cette situation s'observe également à la Réunion, territoire européen ultrapériphérique situé à 800 km de la côte Est de Madagascar. Sur les 58 cas hospitalisés à la Réunion de 2010 à 2015, 30 % des cysticercoses vues à l'hôpital et 50 % des diagnostics inauguraux sont reliées à des contaminations à Madagascar (Michault, 1998, Pagès & Porphyre, 2016a).

A Madagascar, la production porcine est un secteur traditionnel d'importance économique majeure pour les foyers ruraux malgaches (Roger *et al.*, 2000, Schulz & Randrianaivo, 1998, Rakotovel, 1998). Elle repose sur plus de 500 000 petits éleveurs ruraux, élevant un faible nombre d'animaux, distribuant une alimentation mal maîtrisée à base de résidus de culture et de déchets ménagers pendant une durée d'élevage courte afin de limiter les risques de pertes et de maladies et par

conséquent de réduire au maximum les coûts vétérinaires et les pertes financières. Les conséquences sanitaires et économiques de la cysticercose porcine restent cependant sous-estimées par les décideurs à l'échelle des élevages et des marchés (Geerts *et al.*, 2002). La priorité en matière d'intervention est donnée au secteur médical et hospitalier ; la maîtrise du parasite en élevage et au moment de l'abattage demeure négligée alors même qu'il est couramment admis que seule une lutte impliquant les secteurs de la santé humaine et animale ne peut être efficace pour l'éradication du parasite en zones d'endémie. La mise en place de politiques de contrôle et de prévention efficaces en élevage mobilise plusieurs collectifs de recherche dans plusieurs pays (Pérou, Mexique, Afrique de l'Est et Australe, Asie du Sud Est) pour pallier au manque de références épidémiologiques, à la faiblesse des moyens diagnostiques et proposer des mesures de prévention et de contrôle. A Madagascar, une démarche de recherche appliquée de même nature s'avère nécessaire pour mieux cerner l'épidémiologie de la maladie, ses composantes sociales et économiques pour définir les contours de politiques de lutte susceptibles d'être efficaces sur le long terme.

Jusqu'à maintenant, à Madagascar, des travaux de recherche ont eu lieu essentiellement en immunologie et en génétique et se sont concentrés sur la mise au point et l'évaluation de méthodes diagnostiques chez l'homme et l'animal ainsi que sur la diversité génétique du parasite (Carod *et al.*, 2012, Michelet *et al.*, 2010, Ramahefarisoa *et al.*, 2010, Yanagida *et al.*, 2014) ; Toutefois, la situation épidémiologique contemporaine de la maladie reste mal documentée dans le secteur hospitalier et n'est quasiment pas abordée dans le secteur de l'élevage porcin (Andriantsimahavandy *et al.*, 1997, Michel *et al.*, 1993, Andriantsimahavandy *et al.*, 2003, Migliani *et al.*, 2000, Raobijaona & Rakotoarimanitra, 2000, Guyon *et al.*, 1996, Ribot & Coulanges, 1988, Costard *et al.* (2009)).

Costard *et al.* (2009) ont montré que les mesures de biosécurité en élevage porcin, en général, restent faibles et hétérogènes avec notamment une absence de mesures prophylactiques pour les maladies non prioritaires, dont la cysticercose porcine. Les pratiques à risque facilitant la contamination des animaux par *Taenia solium* sont largement documentées pour de nombreuses situations en Afrique, Amérique du sud et en Asie ; cependant, même si on retrouve la plupart des facteurs de risque (divagation des animaux, défécation en plein air, absence de traitements antiparasitaires, alimentation à base de déchets de cuisine, hygiène défaillante), les pratiques et savoirs zootechniques et sanitaires locaux restent à analyser pour adapter les messages de vulgarisation à destination des éleveurs malgaches. A l'image des autres animaux d'élevage, bovins et volailles (Rasamoelina-Andriamanivo *et al.*, 2014, Nicolas *et al.*, 2013), les circuits complexes de commercialisation des porcs vivants et de leur viande jouent sans doute un rôle important dans la transmission des maladies infectieuses ; cela concerne les maladies épizootiques fortement contagieuses comme la peste porcine africaine (PPA) qui a ravagé le cheptel porcin malgache en 1998 et 2000 (Rousset *et al.*, 2001, Ravaomanana *et al.*, 2011), mais, pour des maladies parasitaires non transmissibles d'animal à animal, comme la cysticercose, l'analyse des comportements des opérateurs de la filière ou encore des mouvements d'animaux, contaminés ou non, d'une région à l'autre permettrait de mieux cibler les actions de surveillance et de contrôle. Enfin, la définition de politiques sanitaires en mesure de maîtriser la transmission du parasite chez l'animal et la circulation d'animaux infectés jusqu'à l'abattoir se heurte au manque chronique de moyens financiers et humains ainsi qu'à l'absence de structuration des opérateurs au sein de la filière porcine, incapables de mettre en place une démarche collective susceptible d'améliorer la production et la

commercialisation des animaux ni d'organiser la lutte et de promouvoir les bonnes pratiques en élevage.

Comment concilier ainsi le développement des systèmes d'élevage porcin et l'amélioration de la qualité des produits animaux ? Cette question s'intéresse dès lors à identifier les innovations, techniques et organisationnelles, et leurs modalités de mise en œuvre, susceptibles de permettre une réduction de la prévalence de la cysticerose porcine et d'induire une amélioration économique des revenus des éleveurs et acteurs de la filière.

Toutefois, il faut considérer de nombreuses variations et défaut de connaissance dans la littérature autant que des contraintes pratiques inhérentes aux pays en développement. Le présent travail a donc eu à faire face au manque d'information et d'acquisition de connaissances fiables, à l'absence de traçabilité des animaux et des produits, ainsi qu'au manque de transparence dans les échanges tout au long de la chaîne commerciale, difficulté typique des filières informelles au sein desquelles les éleveurs ne sont enregistrés sur aucune base de données, la circulation des animaux reste non traçables, et les relations entre acteurs demeurent non formalisées ni contractualisées.

Dans ce contexte, nous nous proposons d'aborder notre question de recherche grâce à une démarche alliant épidémiologie et sciences sociales (Rich & Perry, 2011) orientée vers l'évaluation prospective dans le but de définir des scénarios de changement (basket of options), depuis l'échelle nationale jusqu'à la situation locale d'un bassin de production en voie d'intensification. Il s'agit notamment de comprendre les déterminants de la maladie à Madagascar tout en identifiant les leviers ainsi que les freins qui conditionnent les stratégies d'acteurs susceptibles de faire diminuer la cysticerose porcine dans le contexte épidémiologique et économique du pays.

Ainsi, notre travail de thèse consiste à suivre une démarche inspirée de la démarche ARDI (Etienne *et al.*, 2008) et de l'approche de modélisation d'accompagnement (Le Page *et al.*, 2012). Nous tentons ainsi, dans un premier temps, de construire une base de connaissance permettant de documenter la situation zoonositaire nationale et d'approcher les dynamiques épidémiologique, zootechnique, sociale et économique liées à la maladie dans le cadre d'une filière animale informelle d'un pays du Sud. Dans un second temps, alors que l'expérimentation réelle s'avère impossible, par faute de système d'information fiable sur la filière informelle et surtout par manque de moyens financiers pour tester la mise en place de politiques sanitaires pilotes (traitements de masse, vaccination, ...), nous développons un modèle multi-agents susceptible d'être utilisé pour évaluer *in silico* l'efficacité des mesures de contrôle et de prévention actuelles et celles envisagées par les experts locaux.

# CADRE D'INTERVENTION

Ce travail de thèse a été réalisé dans le cadre du réseau scientifique QualiREG<sup>1</sup> Océan Indien financé par la Région Réunion, l'Etat français et l'Europe au travers des fonds FEDER Coopération (2008-2015) et Interreg-V (2015-2020). Il a bénéficié également d'un appui du Wellcome Trust Fund pour une partie des études.

Il est le résultat d'une coopération qui a débuté en 2008 avec le Département de recherche zootechnique et vétérinaire FOFIFA-DRZV (Ministère de la Recherche et de l'Enseignement supérieur de Madagascar), la Direction des services vétérinaires de Madagascar (Ministère de l'Elevage), l'Institut Pasteur de Madagascar, le laboratoire d'analyse du CHU de la Réunion, et le Royal Veterinary College (University of London). Il a également mobilisé l'Unité de Recherche GREEN du CIRAD, les Unités Mixtes de Recherche ASTRE (INRA-CIRAD) et SELMET (CIRAD-INRA-SupAgro Montpellier).

Ce travail est donc le fruit de ces collaborations avec plusieurs étudiants en Master de l'Université Montpellier 2 (2013), étudiants vétérinaires du Département de Médecine Vétérinaire de la Faculté de Médecine de l'Université d'Antananarivo (2013-2017), étudiant de l'école polytechnique de Dakar (2010), internes de la faculté de médecine d'Antananarivo et du CHU Réunion (2011-2013) ou encore élève ingénieur agronome de l'ISTOM (2012).

---

<sup>1</sup> [www.qualireg.org](http://www.qualireg.org)



# ORGANISATION GENERALE

Ce travail se présente principalement sous la forme d'articles publiés dans des revues internationales en langue anglaise, soumis à une évaluation par les pairs et regroupés en quatre parties principales.

La **première partie** constitue notre introduction bibliographique et détaille le cycle biologique du parasite, pose la problématique et les enjeux de la cysticercose pour les pays du Sud et plus particulièrement pour Madagascar. Pour faciliter la lecture de la première partie, les informations bibliographiques ont été réparties en 2 chapitres :

- Le **premier chapitre** (1.1) permet de dresser un état des lieux des connaissances sur la cysticercose porcine, son cycle biologique, son épidémiologie et sur le contrôle de cette maladie dans les pays du Sud. Ce chapitre est extrait d'un chapitre d'ouvrage intitulé « La cysticercose une maladie négligée » de l'ouvrage « Recherche interdisciplinaire pour le développement durable et la biodiversité des espaces ruraux malgaches. Application à différentes thématiques de territoire » édité par la coopération française et faisant suite aux travaux scientifiques financés par le FSP PARRUR (Rahantamalala *et al.*, 2016).
- Le **second chapitre** (1.2) détaille plus spécifiquement la problématique cysticercose à Madagascar tant au niveau de la santé humaine, que de la santé des animaux mais aussi des points de vue économique et social (Rasamoelina-Andriamanivo *et al.*, 2013).

La **deuxième partie** expose les résultats de deux travaux de recherche conduits à Madagascar sur l'estimation de la prévalence de la maladie chez le porc dans le contexte de Madagascar et sur les pratiques à risque au niveau des petits élevages représentatifs de la zone périurbaine d'Antananarivo, la capitale du pays :

- Le **premier chapitre** (2.1) est consacré à une comparaison de trois tests sérologiques et donne une première estimation de la prévalence d'animaux contaminés par *T. solium* à partir d'un échantillon d'animaux abattus et commercialisés sur le marché urbain d'Antananarivo en 2010 (Porphyre *et al.*, 2016).
- Le **second chapitre** (2.2) présente les résultats d'une étude longitudinale des cas de cysticercose observés en 2013-2014 chez le porc dans les abattoirs de la capitale malgache ; il décrit ainsi les variations de la prévalence en abattoir sur 12 mois et permet d'étudier les variations selon la saison, le type génétique ou l'origine géographique des animaux (Porphyre *et al.*, 2015).

La **troisième partie** propose une démarche de modélisation adoptant le cadre conceptuel de la modélisation multi-agents (SMA) et intégrant les résultats précédents: Ce modèle, baptisé QualiPIG, est développé sous Cormas ; il permet de représenter une situation actuelle concernant l'activité d'un ensemble d'élevages de porcs et les échanges commerciaux dans le contexte malgache, et de simuler l'épidémiologie de la maladie au cours du temps. Notre dernier article (Porphyre *et al.*, 2017) présente notre modèle selon le protocole standard ODD (Grimm *et al.*, 2010, Grimm *et al.*, 2006) et propose de réaliser une analyse de sensibilité globale.

Enfin, dans une quatrième partie, la **discussion** de l'ensemble des résultats nous permettra de mieux comprendre les limites de notre travail, de mettre en évidence l'intérêt de ces travaux mais

aussi d'envisager des perspectives en termes de recherche, de surveillance au service de l'évaluation multicritères des maladies parasitaires dans les populations animales des pays du Sud

# **PREMIERE PARTIE**

Etude bibliographique



# CHAPITRE 1

## La cysticercose porcine : bases de connaissance<sup>2</sup>

La cysticercose est une cestodose larvaire due au développement chez l'homme (hôte intermédiaire) de *Cysticercus cellulosae*, la larve de *Taenia solium*, un plathelminthe de la famille des Taeniidae (Flisser, 1994) (voir Tableau 1). C'est l'une des infections les plus fréquentes du système nerveux central (Engels *et al.*, 2003, White, 2000). L'Organisation Mondiale de la Santé estime que *T. solium* affecte plus de 50 millions de personnes dans le monde et entraîne plus de 50 000 décès chaque année (Murrell *et al.*, 2005). Cette affection est largement répandue dans les pays en développement en Amérique latine, Asie et Afrique sub-saharienne. Actuellement, elle devient un problème émergent dans les pays développés de par la mondialisation et la migration des porteurs asymptomatiques de ténias adultes venant des zones d'endémies (Gabriël *et al.*, Román *et al.*, 2000, Sciutto *et al.*, 2000a, Zammarchi *et al.*, 2013). L'Homme et le porc entretiennent le cycle de vie du parasite. Ce dernier comme un hôte intermédiaire et le premier, comme hôte définitif hébergeant la forme adulte du ver. Dans certaines situations, l'homme peut remplacer le porc dans le cycle parasitaire (García *et al.*, 2003, Garcia & Del Brutto, 2005) lorsqu'il ingère des œufs de *T. solium* qui éclosent dans l'intestin, libérant l'embryon hexacanthé ou oncosphère. Celui-ci passe alors dans la circulation sanguine et la larve cysticerque se fixe dans les tissus avec une prédilection pour le système nerveux central mais aussi muscles, œil, tissu cellulaire sous-cutané. L'homme est une impasse parasitaire (Robertson *et al.*, 2013).

### 1 Le parasite

#### 1.1 Ténia et cysticerque

L'homme est l'hôte définitif de trois ténias : *Taenia solium*, *Taenia saginata*, *Taenia asiatica*. Chez l'animal d'autres ténias adultes peuvent se retrouver : *Taenia crassiceps*, *Taenia ovis*, *Taenia taeniaeformis*, *Taenia hydatigena*, *Taenia multiceps*, *Taenia serialis*, *Taenia brauni*. Plusieurs ténias ont une répartition géographique très large comme *T. solium*, *T. saginata*, *T. taeniaeformis*, *T. hydatigena* et *T. ovis*. Cependant, *T. solium* est plus fréquent en zone intertropicale (Amérique latine, Sud Est asiatique,

---

<sup>2</sup> Ce chapitre s'inspire du chapitre d'ouvrage « Cysticercose porcine, une maladie négligée, 2016. Rahantamalala Anja, Porphyre Vincent, Rabenindrina Nirry, Razafimahefa Jacques, Rasamoelina-Andriamanivo Harentsoaniaina, Jambou Ronan. Extrait de : Recherche interdisciplinaire pour le développement durable et la biodiversité des espaces ruraux malgaches. Application à différentes thématiques de territoire. Duchaufour Hervé (ed.), Razafimbelo-Andriamifidy Tantely (ed.), Rakotoarisoa Jacqueline (ed.), Ramamonjisoa Bruno (ed.), Rakotondravao. SCAC, PARRUR. Antananarivo: MYE, 309-345. »

Afrique). *T. asiatica* comme son nom l'indique se retrouve particulièrement à Taiwan, en Thaïlande, en Corée, en Chine, mais aussi en Ethiopie, en Indonésie et à Madagascar (Galán-Puchades & Fuentes, 2008). Les ténias chez les animaux peuvent également avoir une répartition large ou au contraire très restreinte comme *T. brauni* que l'on ne retrouve qu'en Afrique.

**Tableau 1 - Taxonomie de *Taenia solium***

Phylum	Plathelminthes
Classe	Cestodes
Sous-classe	Eucestodes
Ordre	Cyclophyllidea
Famille	Taeniides
Genre	Taenia

## 1.2 L'adulte

Parasite strictement humain, *T. solium* est un vers plat de couleur blanc/jaunâtre plat qui se présente comme un long ruban de deux à huit mètres. La tête encore appelée scolex est globulaire d'un diamètre d'un millimètre. Le système d'accrochage se compose de quatre ventouses arrondies et saillantes et d'une double couronne de crochets lui valant son appellation de « ténia armé ». Il s'accroche à la muqueuse de la paroi de l'intestin grêle par le scolex.

Le corps ou strobile du *T. solium* est subdivisé en segments appelé proglottis. Il est formé de 80 à 800 proglottis. Les proglottis qui suivent immédiatement le cou sont plus larges que longs, petits et indifférenciés (proglottis immatures). En s'éloignant du cou les proglottis mûrissent et deviennent plus long que large. La croissance du ver est de 16 anneaux par jour. Atteignant sa maturité, les proglottis se détachent du strobile et tombent dans les matières fécales. Ce détachement regroupe souvent plusieurs anneaux. Chaque proglottis renferme un système de reproduction hermaphrodite : 150 à 200 testicules, 3 lobes ovariens, une glande vitellogène et un utérus ramifié rempli d'œufs à maturité. De chaque côté de l'axe central du proglottis, 7 à 13 ramifications utérines sont présentes. Un proglottis peut contenir entre 30 000 à 50 000 œufs. Contrairement à *T. saginata* pour lequel les proglottis passent activement l'anus, une fois mature, le proglottis de *T. solium* se détache du corps et tombe dans les selles. L'homme atteint de téniasse élimine dans sa matière fécale 5 à 6 anneaux gravides indépendamment ou associés quotidiennement ou deux à trois fois par semaine.

## 1.3 Les œufs

D'un diamètre de 30 à 50 microns, l'œuf est composé de l'extérieur vers l'intérieur, de deux coques : l'une externe (membrane vitelline, translucide, et épaisse) rarement retrouvée car fragile et détruite dans le milieu extérieur ; l'autre interne (brun sombre, radiée, résistant) délimitant un embryophore de forme arrondie. A la surface, on peut voir en microscopie six crochets : on parle alors d'un embryon hexacanthé. Ces œufs peuvent survivre dans le milieu extérieur pendant plusieurs mois et même plusieurs années en restant infectants selon les conditions d'humidité et de température (Storey & Phillips, 1985, Storey, 1987). Après ingestion, l'oncosphère est libéré de l'œuf par l'action de la trypsine de l'estomac ; il traverse la paroi digestive et entre dans la circulation sanguine. Il se bloque dans les vaisseaux capillaires distaux et s'enkyste sous forme de cysticerque.

## 1.4 Les cysticerques

Le cysticerque est une larve remplie de liquide qui contient un seul scolex armé. On la retrouve chez *Taenia solium*, *T. saginata*, *T. asiatica*, *T. crassiceps*, *T. ovis*, *T. taeniaeformis*, et *T. hydatigena*. Elle diffère des cœnures (*T. multiceps*, *T. serialis*, *T. brauni*) dont la vésicule contient plusieurs proto-scolex inversés attachés à la membrane interne de la vésicule. Des vésicules filles peuvent être vues dans certains cœnures. Le cysticerque atteint sa taille finale (8 à 12 mm sur 5 à 6 mm) en 2 à 3 mois. Morphologiquement, on distingue quatre étapes de développement et de régression du cysticerque: i) le stade vésiculaire où le cysticerque est viable ; il est rempli de liquide vésiculaire clair, entouré d'une paroi fine et transparente et contient un scolex opaque ; ii) le stade vésiculaire colloïdal, correspondant à la nécrose du parasite qui rejette des antigènes de lyse, associé à un processus inflammatoire ; iii) le stade nodulaire granulaire : le kyste se rétracte, son contenu se minéralise et tend à apparaître granulaire. Ce stade est particulièrement bien visible au scanner où une image en anneau est caractéristique; iv) le stade nodulaire calcifié : le matériel granulaire du stade précédent devient complètement minéralisé et la larve est plus petite. À ce stade, l'œdème diminue.

L'aspect des larves de *T. asiatica* ne diffère pas de celles de *T. solium* mais leur localisation chez l'animal est différente. Pour *T. solium*, les larves se retrouvent plutôt dans les muscles bien vascularisés mais aussi dans le tissu sous-cutané les yeux et le cerveau. Pour *T. asiatica*, elles se trouvent particulièrement autour des viscères intestinaux, foie, rate, épiploon et poumons (Galán-Puchades & Fuentes, 2000, Galán-Puchades & Fuentes, 2008). *T. saginata* chez les bovins et *T. ovis* chez le mouton, ont des larves principalement dans les muscles alors que *T. hydatigena* est retrouvé dans la cavité abdominale. Des formes génétiques hybrides entre *T. solium* et *T. asiatica* sont actuellement décrites (Jeon *et al.*, 2009, Jeon & Eom, 2009, Jeon & Eom, 2013).

## 2 Cycle

Le cycle des ténias s'établit classiquement entre un carnivore/omnivore porteur du ver adulte qui émet des œufs, et un hôte intermédiaire herbivore ou omnivore qui après ingestion des œufs développe des larves dans les muscles. Celui-ci sera alors mangé par le carnivore/omnivore.

Pour *T. solium*, l'homme se contamine par ingestion de viande de porc crue ou mal cuite (Flisser, 2006) et développe une téniose. Le ver atteint sa maturité après deux ou trois mois. Les œufs libérés par le porteur contaminent l'environnement. Le porc ingère les œufs, dont la coque est digérée dans l'estomac et qui libèrent des embryophores. Ces derniers vont passer à travers la paroi stomacale et/ou intestinale et seront transportés par les vaisseaux sanguins. Ils vont se loger dans les muscles squelettiques (surtout les plus actifs et plus vascularisés), sous la peau, dans le cerveau ou les yeux et le cycle est bouclé. Chez le porc, le développement des kystes dure de deux à cinq mois et ceux-ci restent infectants pendant un an.

L'homme peut accidentellement devenir un hôte intermédiaire. Il développera ainsi une cysticercose comme le porc. Pour *T. solium* la contamination est donc interhumaine. Chez l'homme, une fois dans la circulation sanguine la migration de la larve se fera particulièrement vers le cerveau, les yeux, les muscles (DeGiorgio *et al.*, 2005, Garcia & Del Brutto, 2005). Deux modes de contamination ont été évoqués. La plus fréquente est sans doute la contamination par ingestion d'aliments ou d'eau contaminés par des œufs de *Taenia solium* disséminés dans la nature par un autre humain porteur du ver adulte (péril fécal). La présence du porteur dans l'entourage est un facteur

de risque important de dissémination de la maladie. Les œufs étant très résistants, la contamination par les légumes peut se faire à l'inverse à très longue distance (Ilsøe *et al.*, 1990, Kozan *et al.*, 2005). La contamination par auto-infection est également possible par voie exogène (souillure fécale, mains sales).

L'homme peut plus rarement être atteint par des cysticerques et des cœnures d'origine animale notamment liées au chien et chat domestiques (*T. crassiceps*, *T. ovis*, *T. taeniaeformis* et *T. hydatigena*). Cependant, ces espèces sont extrêmement rares chez l'homme. *T. pisiformis* est l'un des cestodes les plus fréquents chez les carnivores, notamment lorsque lapins et rongeurs leur servent de proies. L'adulte est fréquemment rencontré chez le chien aux États Unis et au Canada. Les lapins sont contaminés par les œufs. Le parasite transite par la circulation sanguine pour atteindre le foie, où il traverse de nouveau la paroi pour se loger dans la cavité abdominale. Il se fixe sur les différents organes avant de se transformer en cysticerque. Les larves peuvent se localiser également dans le tissu sous-cutané. Le cycle est bouclé lorsque le lapin est mangé par un chien ou un carnivore réceptif.

### **3 La maladie chez le porc**

Dans la majorité des cas, la maladie est asymptomatique. En tout début d'infestation, le porc présente une légère diarrhée due à l'irritation de la muqueuse intestinale. Une fois les cysticerques installés, des signes de myosite peuvent s'observer se traduisant par des troubles de locomotion ou de la mastication. Une encéphalite et même des crises épileptiques sont décrites lorsque les cysticerques se localisent au niveau de l'encéphale. La mort peut survenir subitement lors d'une infestation massive du cœur.

### **4 La maladie chez l'homme**

#### **4.1 Symptômes évocateurs de cysticercose**

C'est une pathologie connue depuis l'Antiquité. Le papyrus d'Ebers datant de 1550 avant J.-C. prouve que les Égyptiens avaient déjà connaissance des vers parasites intestinaux de type cestodes. Dans la Grèce antique, elle était connue comme maladie porcine. Le terme de *Taenia* fut introduit par Théophraste (372—287 avant J.-C.). Le principal symptôme de cysticercose chez l'homme est la crise convulsive, alors que chez le porc elle passe le plus souvent inaperçue mais entraîne une perte financière importante pour les éleveurs.

La cysticercose est décrite chez les enfants (Raobijaona & Rakotoarimanitra, 2000) et les adultes avec un pic d'incidence chez les adultes d'âge moyen. Les manifestations cliniques sont très variables et vont de la forme complètement asymptomatique à des tableaux très sévères mettant en jeu le pronostic vital (Carabin *et al.*, 2011, Takayanagui & Odashima, 2006), selon le nombre, la taille, la localisation des lésions, le stade évolutif du parasite, l'âge de l'hôte et la variabilité de la réponse immunitaire déclenchée (Fleury *et al.*). Chez l'homme, les larves sont retrouvées préférentiellement dans les sites où le flux sanguin est élevé. Elles s'enkystent majoritairement dans le système nerveux central, les muscles striés, les tissus sous-cutanés et les yeux mais peuvent être retrouvées dans tout l'organisme. Le système nerveux central est atteint chez 60 à 90 % des malades diagnostiqués. L'homme peut héberger de un à plusieurs centaines de cysticerques. La période



d'apparition de la symptomatologie peut varier de quelques mois à plusieurs dizaines d'années, même s'il est souvent impossible de déterminer précisément le moment de la contamination.

## 4.2 Neurocysticercose

La neurocysticercose (NCC) est une des affections les plus fréquentes du système nerveux central (Engels et al., 2003, Garcia *et al.*, 2003, Prasad *et al.*, 2008). Les manifestations cliniques de la NCC sont polymorphes et dépendent du nombre, du type (celluleuse ou racémeuse), de la taille, de la localisation (intra ou extra-parenchymateuse), du stade de développement du kyste et l'intensité de la réaction immunitaire de l'hôte. Chez certains patients ou en cas de localisation intra-parenchymateuse, l'infection peut rester asymptomatique (Takayanagui & Odashima, 2006, Garcia & Del Brutto, 2005). Elle doit être suspectée chez tout patient présentant des symptômes neurologiques qui vit dans les zones d'endémie ou de retour de voyage de ces zones (Quet *et al.*, 2010, García et al., 2003). Les crises épileptiques constituent le premier motif de consultation des patients. Plusieurs tableaux cliniques sont décrits, dominés par quatre symptômes évocateurs : des crises d'épilepsie d'apparition récente; des céphalées invalidantes récentes et évolutives associées ou non à un syndrome d'hypertension intracrânienne; des déficits neurologiques focaux et parfois des manifestations psychiatriques (Carabin et al., 2011).

Les « crises d'épilepsie » surviennent majoritairement lorsque la dégénérescence des kystes détermine une réaction inflammatoire, mais peuvent se manifester à n'importe quel stade de l'infection larvaire notamment après calcification. Elles sont de tous types, généralisées ou partielles, mais dans la majorité des cas, il s'agit de crises généralisées. Dans les régions endémiques, les crises épileptiques inaugurales des sujets jeunes, d'adulte jeune et d'âge moyen en bonne santé apparente sont hautement suggestives de la NCC. Elles font suite aux irritations du parenchyme cérébral dues à l'activation d'une réaction inflammatoire, générée par la dégénérescence ou le décès du kyste. Elles peuvent correspondre aussi à la calcification de la lésion (Nash *et al.*, 2008). La plupart de ces patients ont un examen neurologique normal (Ito *et al.*, 2003, Takayanagui & Odashima, 2006). Les céphalées récentes à caractère inhabituel accompagnées parfois de convulsion, perte de la conscience, œdème papillaire, vomissement et diminution de l'acuité visuelle viennent s'ajouter en rapport avec une hypertension intracrânienne secondaire. Epilepsie et céphalées sont associées dans 20 à 30 % des cas.

L'« hypertension intracrânienne », plus fréquente dans les formes extraparenchymateuses, peut s'accompagner d'hydrocéphalie aiguë ou chronique. Elles correspondent à i) un effet de masse selon la taille, le nombre de kystes, l'œdème périphérique évoquant la dégénérescence des kystes ou ii) à l'occlusion des voies de résorption du LCR par les kystes à localisation ventriculaire, épendymaire ou sous-arachnoïdienne (Julio Sotelo & Cora Marin, 1987). Le kyste lui-même peut entraîner une épendymite ou fibrose résiduelle (Ito et al., 2003, Takayanagui & Odashima, 2006). Mais l'hypertension intra-crânienne peut être observée également chez les patients présentant un kyste géant dans l'espace sous-arachnoïdien (Garcia & Del Brutto, 2005). La compression par le kyste des structures cérébrales avoisinant, l'œdème post-inflammatoire ou un accident vasculaire cérébral peuvent entraîner des signes de localisation (Andriantseho *et al.*, 2008). Même si les signes pyramidaux prédominent, presque tous les signes focaux ont été décrits (hémiplégie, hémisyndrome sensitif, paralysie oculomotrice, mouvements anormaux unilatéraux...).

À côté des tableaux majeurs, le signe d'appel amenant la consultation comprend souvent des céphalées évolutives, inhabituelles, atypiques. Une forme particulière mais rare est la « cysticercose racémeuse ou méningo-basilaire ». Elle est caractérisée par une prolifération aberrante de kystes, *Cysticercus racemosus*, lobulés en « grappes de raisin ». Chez les enfants et les adolescents, une forme de neurocysticercose avec infestation massive est décrite, plus largement chez les filles (Raobijaona & Rakotoarimanitra, 2000). Il s'agit d'une « encéphalite aiguë » (Rangel *et al.*, 1987), qui fait suite à une inflammation aiguë en réponse à une infection cysticerquienne massive, entraînant un œdème cérébral diffus.

Des accidents vasculaires cérébraux sont souvent rapportés lors de la localisation sous-arachnoïdienne du kyste. Ceci est dû au remaniement inflammatoire de l'enveloppe des vaisseaux intra-crâniens péri-lésionnels. C'est un processus local caractérisé par un amincissement de l'adventice, une fibrose de la media et une hyperplasie endothéliale (Garcia *et al.*, 2003, Garcia & Del Brutto, 2005). Chez les enfants et les jeunes ayant une infestation massive, une encéphalite aiguë peut s'observer due à la réponse inflammatoire excessive de l'hôte.

Par ailleurs, des « manifestations psychiatriques » ont été décrites comme la dépression ou des psychoses. Elles semblent indépendantes du nombre et du type de lésions cérébrales (Forlenza *et al.*, 1997). Les manifestations psychiatriques comme la dépression, la psychose, les troubles cognitifs, le changement de comportement, la stupeur, la confusion mentale, la désorientation temporo-spatiale, l'obnubilation sont fréquemment relatées lors de NCC (Forlenza *et al.*, 1997, Migliani *et al.*, 2000). Des rares cas de manifestations psychiatriques chez les enfants ont été rapportés (Tejado *et al.*, 2012).

### **4.3 Autres localisation**

#### *4.3.1 Cysticercose du système nerveux périphérique*

La présence du parasite dans la moelle épinière est rare (1-5 %). Les signes cliniques sont dus à la compression ou indirectement à la réaction inflammatoire, entraînant une paraparésie progressive ou une perturbation sphinctérienne (Ito *et al.*, 2003, Takayanagui & Odashima, 2006).

#### *4.3.2 Cysticercose oculaire*

La cysticercose oculaire peut se localiser dans toute la partie de l'œil mais le kyste est le plus souvent présent dans l'espace sous-rétinien (35 %), suivi par la conjonctive (22 %), le corps vitreux (22 %), et rarement (1 %) dans l'orbite (Sharma *et al.*, 2015, Kaliaperumal *et al.*, 2005). Les localisations sous-rétiniennes et vitreuses sont les plus fréquentes et peuvent entraîner une diminution progressive de l'acuité visuelle.

Dans la chambre antérieure de l'œil et dans le corps vitré, le développement d'un cysticerque cause des troubles de la vision, comme tous corps étrangers ainsi que des phénomènes inflammatoires. Ils peuvent induire une iridocyclite sévère et une diminution de l'acuité visuelle suite à l'augmentation de la pression oculaire. Les localisations extraoculaires représentent 10 % des formes oculaires. Les kystes intra-orbitaires refoulent l'œil et provoquent une exophtalmie parfois douloureuse. Lorsque le kyste est situé au niveau de la conjonctive, de la paupière ou éventuellement de la cornée, il provoque une inflammation locale d'intensité variable.

### 4.3.3 *Cysticercose musculaire*

Sa découverte est le plus souvent fortuite. Les larves peuvent se développer dans les muscles striés, qui peuvent tous être envahis avec dans l'ordre de fréquence ceux des cuisses, des jambes, du bassin, des membres supérieurs. La cysticercose sous-cutanée se présente sous forme de nodules ou de tuméfactions multiples. Ils s'observent le plus souvent sur le thorax, le dos et les membres supérieurs.

## 5 Le Diagnostic

Compte tenu des manifestations cliniques non spécifiques de la neurocysticercose, et du délai très long d'apparition de signes après contamination, le diagnostic est difficile. Saran *et al.* (1998) ont initialement montré l'utilisation de la biopsie ou *cytoponction* à l'aide de fines aiguilles pour le diagnostic de la cysticercose sous-cutanée et musculaire. Les études récentes de Ghimire *et al.* (2015) et Kala and Khare (2014) sur 24 et 137 patients respectivement ont montré que cette méthode fournit un diagnostic direct et spécifique de la cysticercose et reste une des procédures de diagnostic idéale. Le diagnostic par de tels examens histopathologiques d'une pièce de biopsie cérébrale est rare. Un ensemble de critères diagnostiques a été proposé par Del Brutto *et al.* (1996), et révisés en 2001 (Del Brutto *et al.*, 2001) et 2012 (Brutto, 2012). Ces critères sont basés sur des éléments cliniques, radiologiques, immunologiques et épidémiologiques. La classification comporte quatre catégories de critères (absolus, majeurs, mineurs, épidémiologiques), et propose trois catégories diagnostiques i) absence de NCC, ii) diagnostic probable de neurocysticercose iii) diagnostic définitif de neurocysticercose (Del Brutto *et al.*, 2001).

### 5.1 L'imagerie médicale

La neuro-imagerie (tomodensitométrie et imagerie par résonance magnétique) tient une place importante dans le diagnostic en permettant la visualisation des différents stades parasites au sein du parenchyme cérébrale ou en dehors de celui-ci (Del Brutto *et al.*, 2001, Garcia & Del Brutto, 2003). Ses principales limites en santé publique sont leur disponibilité et leur coût dans les pays endémiques (Almeida *et al.*, 2006). Les images varient avec le stade évolutif et la réponse de l'hôte et sont rarement pathognomoniques. Elles permettent de préciser i) les diverses localisations (intra- et extraparenchymateuses), ii) le nombre et la taille des lésions et iii) leur stade de développement. Elles ont permis de développer les classifications cliniques de la NCC basées sur la topographie, le stade d'évolution des lésions, l'œdème associé (Lerner *et al.*, 2012, Julio Sotelo & Cora Marin, 1987, García & Del Brutto, 2003). Dans les localisations musculaires, les cysticerques se présentent comme des corps opaques aux rayons X, dits « en grains de riz », longs de 5 à 8 mm et larges de 2 à 4mm.

Dans les régions endémiques, les lésions calcifiées ou inactives sont retrouvées pour 50 à 95 % des patients présentant une NCC (Grazziotin *et al.*, 2010). Elles sont associées dans 30-50 % des cas à une histoire de crises convulsives ou des crises épileptiques vraies. Elles sont caractérisées par une image de calcification avec un œdème péri-lésionnel et de rehaussement après injection d'un produit de contraste (Garcia & Del Brutto, 2005). L'image d'un kyste unique intra-parenchymal pose souvent un problème de diagnostic différentiel avec la tuberculose, l'abcès du cerveau, la toxoplasmose, la tumeur cérébrale primaire ou métastatique, une infection candidosique ou une vascularite infectieuse. La mise en évidence du scolex sous forme de nodule brillant à l'intérieur du

kyste constitue un diagnostic de certitude de l'infection et un critère de viabilité du kyste. Des nouveaux protocoles d'IRM comme l'IRM pondérée en diffusion permet de visualiser le scolex dans certains cas de kyste colloïdal que d'autres techniques ne parviennent pas à visualiser à ce stade (Brutto, 2012). L'utilisation de *gadodiamide* comme produit de contraste en IRM facilite également la visualisation des kystes dans les localisations sous arachnoïdes difficilement identifiables (Higuera-Calleja *et al.*, 2015). Une atrophie de l'Hippocampe est aussi retrouvée (da Gama *et al.*, 2005). Les lésions dégénératives (sans scolex, images annulaires ou nodulaires uniques ou multiples, images arrondies, calcifications intra-parenchymateuses) sont hautement suggestives de NCC en zone d'endémie (Del Brutto *et al.*, 2001). Les aspects semblent être différents chez l'enfant et chez l'adulte (Sáenz *et al.*, 2006).

Les aspects sont variables selon les régions. Dans certains pays d'Asie, la plupart des patients ont un seul kyste dans le cerveau alors que d'autres ont jusqu'à 100 kystes. En Amérique latine, les lésions uniques sans signes inflammatoires, sont les plus fréquentes (García & Del Brutto, 2003). Lorsque l'on suspecte une NCC, les lésions sont décrites selon i) leur localisation (lésions parenchymateuses et extra-parenchymateuse et ii) leur activité. On distingue ainsi parmi les lésions actives i) les vésicules (lésions arrondies hypodenses sans rehaussement annulaire) ii) les kystes granulaires (lésions hypodenses kystiques avec rehaussement annulaire péri-lésionnel, iii) les kystes nodulaires (lésions hypodenses avec rehaussement intra et péri-lésionnel) et lésions inactives (calcifications). La conclusion diagnostique est déclinée en i) NCC certaine avec les vésicules ou les kystes granulaires avec le scolex visible comme critères majeurs, ii) lésions hautement suggestives : kystes sans scolex visible, lésions annulaires ou nodulaires, calcifications rondes intra-parenchymateuses ou les lésions multiples d'âge différent sans scolex. On note comme critères mineurs les lésions compatibles telles que les hydrocéphalies ou les prises de contrastes anormales méningées (Del Brutto *et al.*, 2001).

## 5.2 Diagnostic immunologique

Les examens biologiques standards sont peu discriminants. L'hyperéosinophilie sanguine est inconstante. Le liquide céphalo-rachidien (LCR) met le plus souvent en évidence une hypercellularité avec présence de polynucléaires éosinophiles accompagnés d'une hyperprotéinorrhachie.

Chez l'homme, les sérologies sanguines à la recherche d'anticorps sont largement prescrites dans les pays d'endémie pour orienter le diagnostic. Leur résultat ne reflète cependant que l'exposition au parasite mais ne permet pas de démontrer une infection aiguë (Deckers, 2010). Les anticorps peuvent être détectés dans le sérum et dans le LCR (Minelli & Takayanagui, 2005) ainsi que dans la salive ou dans l'urine (Malla *et al.*, 2005) et, dans le cas des cysticercoses ophtalmiques, dans les larmes (Sahu *et al.*, 2008). La sensibilité des méthodes d'immunodiagnostic dépend du stade de développement de la larve. Les cysticerques calcifiés ou parenchymateux induisent une faible réponse immune humorale. Par ailleurs, les anticorps peuvent persister longtemps après l'élimination du parasite. Les faux positifs sont possibles par réaction croisée avec d'autres parasites comme *Echinococcus alveolaris* et l'hydatidose. Des faux négatifs s'observent également par manque de sensibilité surtout en présence d'un ou deux kystes seulement (Del Brutto *et al.*, 2001). L'imprécision du diagnostic peut ainsi conduire à une sur-prescription de larvicides.

Originellement différentes sérologies étaient pratiquées pour détecter les anticorps anti-cysticerques : fixation du complément, hémagglutination indirecte, radio-immuno-essai. Actuellement, deux tests sont d'utilisation courante, le test ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) et le Western Blot (WB) avec une grande spécificité et une bonne sensibilité. L'Elisa est le test quantitatif le plus utilisé pour le dépistage. Plusieurs kits commerciaux existent utilisant des antigènes totaux du parasite. Il existe de nombreuses réactions croisées dont les plus décrites sont la bilharziose et l'hydatidose. La détection des antigènes circulant est actuellement utilisée (Bobes *et al.*, 2006) ainsi que les méthodes moléculaires pour la détection de l'ADN du parasite.

### 5.2.1 Test ELISA

La majorité des tests ELISA utilisent des fractions antigéniques extraites des parasites eux-mêmes (Garcia *et al.*, 2000). Certains utilisent les fractions issues du scolex lui-même ou du liquide vésiculaire notamment de *Taenia crassiceps*, un ténia proche de *Taenia solium*, que l'on peut entretenir chez la souris (Freeman, 1962, Sciutto *et al.*, 2011, Palomares-Alonso *et al.*, 2015) et le hamster (Ochoa-Sánchez *et al.*, 2011). Des fractions vésiculaires enrichies en protéines de 18-et 14-kDa de *T. crassiceps* (18/14-Tcra) ont donné 21.9 % d'ELISA positifs en Cysticercose à *T. solium* sur du sang séché et des sérums de 850 patients au Brésil (Espíndola *et al.*, 2005, Nunes *et al.*, 2000, Arruda *et al.*, 2005, Ishida *et al.*, 2011). La méthode de référence reste celle proposée par Tsang en 1989, basée sur une fraction glycosylée extraite du cysticerque par chromatographie d'affinité sur colonne de lectine. Elle est largement utilisée à Madagascar depuis 20 ans. Sa sensibilité est de 87 % pour une spécificité de 95 %. Cependant la localisation intraparenchymateuse des kystes diminue la sensibilité de cette détection d'anticorps par ELISA. Peu de tests sont commercialisés et homologués, comme le RIDASCREEN® *Taenia solium* IgG du laboratoire R-Biopharm. Cette technique en raison de sa simplicité et de son coût abordable a permis de réaliser les études de séroprévalence de la cysticercose un peu partout dans le monde. L'ELISA constitue également la technique de screening avant de réaliser d'autres tests comme le Western Blot qui est plus lourd et cher à réaliser pour confirmer. En Slovénie, une recherche d'Anticorps IgG utilisant le Kit ELISA commercial (NovaTec Immunodiagnostica GmbH, Dietzenbach Allemagne) sur sérum et liquide céphalorachidien (LCR) de 348 patients présentant des désordres neurologiques ont conduit à une séroprévalence globale de 2 %, après confirmation par Western Blot-Cysticercose et Western Blot-Echinococcose pour la réaction croisée (Šoba *et al.*, 2014). Un autre kit commercial (Diagnostic Automation, Inc., Calabasas, USA) a permis également d'avoir une prévalence de 14.3 % sur un total de 300 sérums testés au Nigeria (Edia-Asuke *et al.*, 2015). Sachant que ces tests peuvent présenter des réactions avec d'autres parasitoses. Une étude plus complète réalisée au sud du Rwanda sur 215 épileptiques par ELISA (DRG Diagnostics, Marburg, Allemagne) a montré une positivité respective de 21.8 % et 10 % sur sérum et LCR. L'ELISA pour la recherche d'anticorps sur 934 sérums de patients épileptiques en consultation hospitalière en Inde a montré également une réactivité d'environ 17.45 % dont seulement 16.2 % confirmé par Western Blot (Parija & Raman, 2011). Plusieurs antigènes recombinants issus des antigènes natifs ont été testés séparément mais avec une sensibilité ou une spécificité décevante (Plancarte *et al.*, 1999, Lee *et al.*, 2005, Assana *et al.*, 2007, Chung *et al.*, 1999, Furrows *et al.*, 2006, Scheel *et al.*, 2005). Des études portant sur les sous classes IgE et IgG4 dans LCR ont montré l'intérêt de cette approche (Huang *et al.*, 2002, Melo *et al.*, 1997) et des tests spécifiques ont été développés (Rocha *et al.*, 2002).

### 5.2.2 Test Western Blot (WB)

Le WB est le test sérologique le plus spécifique pour la neurocysticercose (NCC). Comme pour l'ELISA les différences entre laboratoires portent sur la source d'antigènes (extrait total, liquide vésiculaire...) ou sur la méthode de fractionnement utilisée (lentil-lectine columns, Sephadex G200...). Une profusion de protéines sont donc utilisées pour caractériser la NCC comme les bandes de 64, 53, 32, 30 kDa décrites par Groggl *et al.* (1985), l'antigène 103 kDa du liquide de cysticerque (Larralde *et al.*, 1990). L'antigène le plus utilisé reste la fraction glycosylée extraite selon la méthode de Tsang *et al.* (1989). Sept bandes sont considérées comme spécifiques de la neurocysticercose; elles ont des poids moléculaires de 13, 14, 18, 21, 24, 39—42 et 50 kDa. Le western blot a alors une spécificité de 100 % et une sensibilité de 98 % pour la détection des lésions multiples. Ces valeurs chutent (moins de 50 % des tests sont positifs) et les faux négatifs sont fréquents quand la lésion est unique ou si les lésions sont calcifiées. La technique manque de spécificité en cas d'une seule bande réactive à 50kDa (Furrows *et al.*, 2006). Les gènes correspondant aux protéines des bandes GP13, GP14, GP24 et GP39-42 sont connus et clonés. Certains tests utilisent des protéines recombinantes comme la P24 brevetée par les CDC mais avec une sensibilité plus faible, ou la P8 et la GP50 (Bueno *et al.*, 2005). La présence de bandes de faibles poids moléculaires (13-14) sur le WB semblent indiquer une forme active de la maladie alors que les bandes de haut poids moléculaires pourraient donner des résultats positifs en cas de filariose ou d'échinococcose. La sensibilité du western blot chute cependant à 30 % en cas de kyste unique ou calcifié. La dénaturation par l'urée de la fraction glycosylée permettait de détecter comme positif 46 % des maladies déclarées négatives par le western blot standard. La technique Western Blot est approuvée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et l'Organisation Pan-américaine de la Santé. Un test commercial basé sur la fraction glycosylée est disponible ("Cysticercosis western blot IgG" du laboratoire LDBIO Diagnostics). Récemment, des mélanges d'antigènes natifs du liquide vésiculaire purifié selon quatre méthodes différentes ont été évalués par Western Blot sur 50 sérums positifs confirmés par imagerie et 50 sérums négatifs dont 30 positifs avec d'autres parasitoses. Seuls les antigènes purifiés sur colonne de Sépharose avec lectine de lentilles montrent les bandes spécifiques entre 13 à 35kDa. Le western Blot ainsi évalué présente à la fois 100 % de spécificité et de sensibilité (Ayala-Sulca & Miranda-Ulloa, 2015). De nouvelles protéines telle que *Tsol-p27* ont été également identifiées par western blot suite à des fractionnements sur gel bidimensionnel (Salazar-Anton & Lindh, 2011). La forme recombinante testée en western blot montre une spécificité et une sensibilité de 95.6 % et 76.4 % respectivement. Une meilleure sensibilité de la protéine est notée en dot blot (Eamsobhana *et al.*, 2004, Salazar-Anton & Lindh, 2011). La détection dans l'urine est possible (Parija *et al.*, 2004). La correspondance avec l'évolution du parasite reste difficile à faire (Lopez *et al.*, 2004, Abraham *et al.*, 2004). *Tsol-27* a été également identifiée parmi les protéines de diagnostic candidates au Mozambique (Nhancupe *et al.*, 2013). *Tsol-27* recombinante testée en Western Blot en Amérique Centrale et en Afrique sub-saharienne montre une spécificité et sensibilité similaire (96.7 % versus 97.8 % et 85.7 % versus 86.7 % respectivement (Nhancupe *et al.*, 2015). Une autre étude visait à comparer les méthodes de préparation des cysticerques. Ainsi deux procédés par « shaking method » et « soaking method » ont été utilisés, le premier qui est la méthode classiquement utilisée diffère de la seconde méthode par le fait de tremper la viande ladre dans du PBS pendant 15 minutes avant de prélever les cysticerques. La « soaking method » peut être utilisée dans certains pays secs d'Afrique comme en Ouganda où la viande peut être rapidement séchée après abattage (Schmidt *et al.*, 2015). La même étude a permis d'observer en western blot

que les bandes fortement réactives sont de 8 à 10 kDa (Scheel et al., 2005). Une bande majeure supplémentaire à 14 kDa est observée dans 6 cas sur 48. Noormahomed *et al.* (2014) ont mené une étude transversale sur 601 patients VIH positifs afin de déterminer la séroprévalence de la cysticercose et d'autres parasitoses et leur interaction avec l'infection à VIH. Dans cette étude, le kit Western Blot en Multiplex détectant l'IgG (LDBIO Diagnostics) a montré une séroprévalence de cysticercose de 10.2 % qui semble fortement associée au sexe féminin et aux maux de tête comme symptôme. Un autre kit Western Blot commercial (Cysticercose IgG, LDBIO Diagnostics, Lyon, France) confirmant une prévalence de 2 % (7 patients sur 348) présente (6 sur les 7 patients positifs) les bandes 6 à 8 kDa évocatrices d'une cysticercose active en Slovénie. Etant un pays non endémique à la cysticercose, ces cas de NCC semblent être liés à la migration (Šoba et al., 2014). *T. asiatica* induit des patterns différents de *T. solium* (Jeon & Eom, 2013).

La détection des antigènes dans le sang ou les urines - La détection de l'antigène HP10 (Fleury *et al.*, 2007) et des antigènes sécrétés B158/B60 (Assane *et al.*, 2015, Mwanjali *et al.*, 2013, Mwape *et al.*, 2011, Mwape *et al.*, 2012) permettent de détecter des cysticerques vivants qui seuls excrètent l'antigène. La détection se fait par un test Elisa de capture dans le sérum et le LCR. La réponse est proportionnelle à la taille et au nombre de cysticerques. L'antigène B158/B6 peut être aussi détecté dans les urines. Une sensibilité similaire a été rapportée entre Ag-ELISA utilisant du sérum et de l'urine avec une spécificité plus élevée en sérum (Mwape et al., 2011). Une meilleure spécificité en urine comparée au LCR et sérum a été notée en EITB utilisant des anticorps polyclonaux anti-*T. solium* somatique. Elle est par contre plus élevée en LCR puis en urine et sérum utilisant des anticorps anti-Antigènes Sécrétés/Excrétés. La sensibilité reste toujours faible en urine utilisant les deux types d'anticorps (Sahu *et al.*, 2014). La détection est peu sensible en cas de kyste unique ou calcifié. Un test positif est fortement indicateur d'une neurocysticercose active multikystique. La réponse au traitement peut être évaluée par une diminution de l'Ag circulant mais la forme inflammatoire pourrait être associée à la sécrétion d'antigène (Fleury *et al.*, 2003), parfois détectable dans les urines (Parija et al., 2004).

Les problèmes liés à la sérologie de la cysticercose chez le porc - Le principal problème des sérologies actuelles est leur dépendance à la collecte de parasites sur un porc contaminé et la préparation d'un nouveau lot d'antigène à chaque fois. Ceci implique des variations possibles de l'antigène produit dans le même laboratoire, et des variations certaines entre laboratoires. Un polymorphisme naturel des parasites collectés est également à prévoir accentuant ce défaut de reproductibilité. Pour pallier à ces inconvénients, les 7 glycoprotéines de Tsang (1989) ont été clonées. Cependant, l'absence de glycosylation dans les systèmes de production actuels entraîne une diminution de la sensibilité des tests utilisant ces protéines. Pour la P24 (antigène du CDC), la détection d'anticorps chez des sujets ne présentant que deux kystes, semble possible.

Le second problème évoqué lors de la recherche d'anticorps chez le porc est la possibilité de réactions croisées entre les métacestodes (*saginata*, *solium*, *hydatigena* et *asiatica*). La détection d'anticorps n'est donc pas forcément spécifique de *T. solium* ; elle atteste l'exposition au parasite mais pas forcément la NCC car les anticorps peuvent être dus à une infection asymptomatique cutanée ou musculaire [53]. Enfin, les anticorps vont persister après la mort du parasite posant un problème d'interprétation. Ce problème pourrait être limité en détectant spécifiquement l'IgG4 qui, contrairement aux IgG totaux, semble associé à une infection active (Short *et al.*, 1990, Intapan

*et al.*, 2008). A l'inverse, la symptomatologie peut apparaître à distance de la contamination, lorsque le parasite mort se calcifie, alors même que l'on ne détecte plus d'anticorps.

Pour la détection d'antigène, le problème majeur est la sensibilité de la méthode et également le décalage entre le début des symptômes par rapport à la survie du parasite. Les parasites morts ne secrètent pas d'antigènes alors qu'ils peuvent provoquer la symptomatologie.

Enfin, le prélèvement sanguin et surtout celui du LCR constitue une méthode assez invasive, des études ont montré l'avantage de recueillir le sang par piqûre de doigt sur du papier filtre qui est à la fois pratique sur le terrain et plus accepté par la population (Ishida *et al.*, 2011, Elliott *et al.*, 2013).

### 5.3 Diagnostics moléculaires

La recherche d'ADN de *T. solium* dans le LCR n'est pas encore d'utilisation courante dans les laboratoires, mais plusieurs techniques de PCR ont été évaluées. Ces PCR portent sur des gènes différents mais présentent toutes les mêmes problèmes que la détection d'antigène en termes de sensibilité. Elles utilisent soit des approches conventionnelles (Almeida *et al.*, 2006, Michelet *et al.*, 2011) soit des méthodes en temps réel (Yera *et al.*, 2011, Rottbeck *et al.*, 2013), soit des techniques de PCR couplée à des méthodes RFLP (Restriction Fragment Length polymorphism). Le diagnostic moléculaire de la NCC a été montré pour la première fois en 2006. Le gène pTsol9 de *T. solium* a été amplifié dans le LCR de 29 des 30 LCR (96,7 %) des patients analysés (Almeida *et al.*, 2006). Michelet *et al.* (2011) ont également utilisé pTsol9 comme cible PCR en comparaison avec d'autres méthodes sérologiques. D'autres ciblent par PCR semi-nichée l'ADN non codante initialement identifiée chez *T. saginata* HDP2 (González *et al.*, 2000, Hernández *et al.*, 2008). Plusieurs méthodes de PCR isothermale (LAMP) sont en cours d'évaluation qui permettraient de mettre ces tests moléculaires à la portée du terrain. La distinction doit être faite sur le plan moléculaire entre *T. solium* et *T. asiatica* dans les zones de co-infection (Ito *et al.*, 2003, Jeon *et al.*, 2009, Jeon & Eom, 2013).

## 6 Le traitement chez l'homme

Le traitement de la neurocysticercose est multimodal. Le schéma thérapeutique comporte un traitement symptomatique par anticonvulsivants et antalgiques et un traitement étiologique par antiparasitaire, auquel on adjoint le plus souvent une corticothérapie pour pallier les effets indésirables du traitement antiparasitaire (Nash, 2003). Dans certains cas, la chirurgie est nécessaire. L'utilisation d'antiparasitaires dans le traitement de neurocysticercose est controversée. Les facteurs qui conditionnent le traitement sont la localisation anatomique des kystes, leur stade d'évolution, leur nombre, leur taille, le degré de l'inflammation associée et la sévérité des symptômes. La présence de plusieurs kystes dans différentes localisations et à des stades différents complique la prise en charge. En général, la chirurgie est indiquée quand le kyste entraîne une compression du cerveau et des nerfs crâniens, une pseudo-tumeur réfractaire au traitement médical, une hydrocéphalie, une cysticercose intra-ventriculaire, une hypertension intra-crânienne, une forme intra-médullaire et oculaire. On l'utilise pour réaliser l'exérèse du kyste ou la mise en place d'un shunt en cas d'hydrocéphalie.



## 6.1 Traitement antiparasitaire

Les kystes en impasse parasitaire dans le cerveau peuvent dégénérer spontanément ce qui sous-tend la controverse quant à l'utilisation d'un traitement antiparasitaire (Abba *et al.*, 2010). Celui-ci peut en effet induire des effets secondaires dû à la réponse inflammatoire de l'hôte lors de la dégradation du kyste. L'utilisation des anti-inflammatoires est destinée à éviter le risque de symptômes neurologiques (crises convulsives) pouvant apparaître durant le traitement.

Actuellement, faute de données suffisantes, il n'existe pas de consensus sur les posologies et la durée d'utilisation des médicaments (Mahanty & Garcia, 2010). Un consensus national est en cours de publication aux USA. Plusieurs études ont pu montrer que les antiparasitaires accélèrent la destruction du cysticerque et la disparition des lésions, mais parfois aussi leur calcification. Cette évolution sous traitement fait partie des critères diagnostic de la neurocysticercose (Del Brutto *et al.*, 2001). La neuro-imagerie est importante pour suivre l'évolution de la maladie en confirmant la disparition ou non des lésions intra-cérébrales après traitement. Le plus souvent, durant la dégradation du kyste (avec ou sans anti-parasitaire), le rehaussement de contraste diminue alors que des lésions calcifiées peuvent apparaître.

Deux molécules sont aujourd'hui utilisées dans le traitement de la neurocysticercose : le praziquantel et l'albendazole qui présentent une bonne tolérance et un faible coût (en zone tropicale) (García *et al.*, 2003). Le traitement étiologique n'est jamais une urgence thérapeutique.

L'activité antihelminthique du praziquantel (Biltricide) s'observe contre de nombreuses espèces de cestodes et de trématodes (schistosomes, certaines douves hépatobiliaires, pulmonaires et intestinales). L'efficacité du praziquantel se manifeste surtout sur les parasites adultes. Il inhibe la motilité et le fonctionnement des ventouses du scolex des cestodes. Son mode d'action n'est pas complètement élucidé mais il semblerait qu'il augmente la perméabilité des membranes cellulaires des parasites pour les ions calcium. Il ferait ainsi pénétrer le calcium dans les téguments et les muscles de la larve, entraînant une contraction quasiment instantanée de la musculature du parasite, voire une véritable paralysie et une rapide vacuolisation du tégument qui mène à la dislocation du ver. Ses effets indésirables sont rares ; ce sont essentiellement des troubles intestinaux. La posologie habituelle pour le traitement de la neurocysticercose est de 50 mg/kg par jour en deux prises pendant 15 jours (Sotelo *et al.*, 1990). Un traitement d'une journée est également possible : trois doses de 25 mg/kg à deux heures d'intervalle (Corona *et al.*, 1996). Au-delà d'une dose de 10 mg/kg par jour, le praziquantel peut augmenter l'inflammation autour du kyste, déclenchant une symptomatologie neurologique.

L'albendazole (Zentel, Eskazol) est un dérivé des benzimidazoles actif sur les oxyures, ascaris, ankylostomes, trichocéphales, un peu moins sur les anguillules (60 à 70 % de guérison), également efficace sur les trichines, sur la plupart des larves de nématodes et sur les larves de quelques cestodes dont *Echinococcus sp.* C'est un parasitostatique, agissant en inhibant sélectivement la polymérisation des tubulines du parasite et leur incorporation dans les microtubules, ce qui bloque de manière irréversible l'absorption du glucose par les parasites et entraîne leur mort. Par ailleurs, l'albendazole n'interagit pas avec les anticonvulsivants, contrairement au praziquantel qui diminue leur taux sanguin (Bittencourt *et al.*, 1992). L'albendazole présente peu d'effets indésirables ; il s'agit de troubles gastro-intestinaux, rarement une hépatotoxicité et exceptionnellement une toxicité hématologique. Initialement, la posologie dans le traitement de la neurocysticercose était de 15

mg/kg jour pendant quatre semaines puis a été réduite à 15 jours et, actuellement, il semblerait qu'une durée de sept jours soit suffisante (Garcia *et al.*, 1997, Sotelo *et al.*, 1990). La majorité des essais montre une plus grande régression des cysticerques avec l'albendazole, comparativement au praziquantel (Cruz *et al.*, 1991, Matthaiou *et al.*, 2008, Rajshekhar, 2008, Sotelo *et al.*, 1988, Thussu *et al.*, 2008). De plus, il bénéficierait également d'une meilleure diffusion au niveau cérébral (Jung *et al.*, 1990). Il est souvent préféré au praziquantel. Enfin, une nouvelle formulation du flubendazole à diffusion tissulaire devrait pouvoir être bientôt utilisée.

Quel que soit l'agent antiparasitaire utilisé, il peut entraîner une exacerbation de la symptomatologie neurologique, due à l'inflammation secondaire à la lyse parasitaire. Le traitement doit donc être instauré en milieu hospitalier. Il est contre-indiqué dans la cysticercose oculaire, dans les encéphalites et en cas de charge parasitaire élevée (> 100 kystes), à cause du risque d'exacerbation de l'inflammation et d'œdème cérébral (Del Brutto & Sotelo, 1988). Les patients ne présentant que des calcifications ne requièrent pas de traitement antiparasitaire (le parasite est déjà mort) (García *et al.*, 2002, Riley & White Jr, 2003, Nash *et al.*, 2006). Un débat existe sur l'efficacité et les effets indésirables des antihelminthiques (Del Brutto *et al.*, 2006, Mazumdar *et al.*, 2007, Singh & Sander, 2004) : est-il préférable de tuer la larve avec des agents antihelminthiques en prévenant les symptômes aigus, ou est-il préférable de ne traiter que de manière symptomatique, sans employer d'antihelminthique ? Un traitement antiépileptique seul peut garantir au patient une qualité de vie et un confort durables. Les détracteurs du traitement antihelminthique affirment que l'efficacité de ce traitement n'est que le reflet de l'évolution naturelle de la maladie, et que même non traitées, les lésions disparaissent spontanément ou se calcifient (Kramer *et al.*, 1989, Mitchell & Crawford, 1988). À l'inverse, d'autres études montrent que le contrôle des épilepsies est meilleur après traitement antihelminthique (Garcia *et al.*, 2004). La conférence de consensus concernant le traitement de la neurocysticercose recommande une approche individualisée (Nash *et al.*, 2006).

## **6.2 Corticothérapie**

Une des complications majeures du traitement antiparasitaire est la survenue d'une réaction inflammatoire locale sévère. L'exacerbation des signes neurologiques survient entre le second et le cinquième jour de traitement. Le traitement antiparasitaire s'accompagne donc d'une courte corticothérapie (Fleury *et al.*, 2008) instaurée généralement deux jours avant le début du traitement et poursuivie quelques jours après. Certaines localisations sont plus à risques : sous-arachnoïdienne, intraventriculaire, spinale ou lorsque le patient présente de multiples lésions. L'inflammation peut conduire à un infarctus cérébral, une hydrocéphalie aiguë, une hypertension intracrânienne ou encore à un œdème massif. On utilise la dexaméthasone (0,2 à 0,5 mg/kg par jour), ou la prednisone (1 mg/kg par jour). Il est à noter que les stéroïdes diminuent les concentrations plasmatiques du praziquantel mais pas de l'albendazole (Vazquez *et al.*, 1987). Chez les patients atteints d'une encéphalite ou d'un œdème cérébral sévère, les corticoïdes peuvent être utilisés en association avec un diurétique osmotique comme le mannitol à la dose de 2 g/kg par jour.

## **6.3 Traitement antiépileptique**

Les crises d'épilepsie de la neurocysticercose répondent bien à la monothérapie par carbamazépine, valproate de sodium ou phénytoïne. Cependant, même après un traitement curatif, les larves calcifiées restent épileptogènes et le traitement anticonvulsivant doit être poursuivi jusqu'à deux

ans après la dernière crise épileptique (Baranwal *et al.*, 2001). À l'inverse, un patient n'ayant jamais fait de crise ne doit pas recevoir de thérapie antiépileptique en prophylaxie.

## **6.4 Chirurgie**

La neurocysticercose extraparenchymateuse est souvent associée à une hypertension intracrânienne, une hydrocéphalie ou une méningite chronique, de pronostic réservé. La priorité thérapeutique est la prise en charge de l'hypertension intracrânienne et la chirurgie est alors nécessaire, notamment pour les formes intraventriculaires et sous-arachnoïdiennes. Les indications de la chirurgie sont donc très limitées. Les kystes du IV<sup>e</sup> ventricule induisent fréquemment une hydrocéphalie et doivent être drainés en urgence soit par shunt ventriculo-péritonéal, soit par shunt ventriculo-atrial. Les techniques actuelles favorisent les procédures non invasives comme la résection neuroendoscopique des kystes intraventriculaires. Ces derniers, lorsqu'ils sont accessibles, peuvent être extirpés chirurgicalement en condition stéréotaxique. Les résultats sont très bons, et la morbidité est beaucoup moins importante (Rangel-Castilla *et al.*, 2009).

## **6.5 Suivi du traitement**

L'efficacité du traitement est évaluée par l'examen radiologique (TDM ou IRM), réalisé à trois ou six mois après traitement pour suivre la régression des lésions. La réponse au traitement est très variable d'une forme à l'autre et d'un individu à l'autre. Aucun protocole thérapeutique optimal n'a encore été établi. Le suivi prolongé des patients montre des récurrences des crises notamment en cas de multiples lésions malgré les schémas thérapeutiques classiques par albendazole ou praziquantel (cures de 15 jours). En cas de récurrence, des cures séquentielles prolongées d'albendazole et de praziquantel sont nécessaires compte tenu d'une sensibilité différente de chaque kyste à chacun des médicaments, pour un même patient (García *et al.*, 2002).

# **7 Les outils de contrôle pour appréhender la maladie chez l'homme**

## **7.1 Exploration des épilepsies**

Les malades présentant une épilepsie due à la cysticercose, ne sont pas des acteurs à proprement parlé du cycle épidémiologique de la maladie. Ils sont pourtant souvent indicateurs d'un foyer de contamination proche : que ce soit eux-mêmes (auto-infestation), l'entourage familial ou scolaire, ou les fournisseurs habituels de produits alimentaires (légumes, restauration, ...). La contamination peut aussi survenir lors d'un voyage (cas importé) ce qui est le plus fréquent pour les cas diagnostiqués en Europe, Ile de la Réunion comprise (Pagès & Porphyre, 2016b) – voir Annexe 2 – et en Amérique du nord.

Le tableau clinique chez les personnes atteintes de cysticercose cérébrale consiste en des signes neurologiques non spécifiques. Il nécessite donc, comme le propose l'OMS, un consensus et des schémas clairs sur les critères de diagnostic, et sur la conduite à tenir pour explorer les diagnostics différentiels possibles. En zone de transmission la cysticercose n'est pas encore un diagnostic fréquent dans les structures sanitaires périphériques faute de moyens diagnostiques. Le scanner ou l'IRM retenus comme diagnostic de référence ne sont souvent pas disponibles ou trop onéreux pour la majorité de la population pauvre. Pour les structures de santé des zones de transmission, la définition de scores biocliniques est donc nécessaire. L'accès à un diagnostic biologique de la cysticercose n'est pas assuré dans la majorité des structures de soins. La mise au point d'un test de

diagnostic rapide est donc urgente. Une prise en charge adéquate devrait être également disponible dans les services de santé, ainsi que la possibilité d'une évacuation vers un niveau supérieur du système de santé. Mais l'autre obstacle est que souvent le malade ne consulte même pas. Le recours aux tradipraticiens reste fréquent, dans un contexte de croyance en une étiologie paranormale de la maladie (Mathews *et al.*, 2012).

Que ce soit dans les pays industrialisés ou dans les zones de transmission, l'enregistrement des cas devrait être une étape-clé pour l'investigation des foyers de transmission et la prise en compte de cette maladie négligée par les autorités de santé. L'amélioration de la surveillance et la déclaration conduira à une connaissance plus précise de l'étendue du problème et à l'identification des foyers de transmission (OMS, 2002). Seules les enquêtes de séroprévalence renseignent actuellement sur la prévalence de la maladie. Elles montrent souvent un regroupement des cas plus marqué que ne le laisse suspecter l'épidémiologie, faisant évoquer une composante génétique à la susceptibilité (Sciutto *et al.*, 2003).

## **7.2 Contrôle des cas de ténias**

La prévalence de la ténias est rarement connue au Nord comme au Sud. Elle peut être élevée dans certaines régions, mais elle est souvent très faible. Améliorer le recueil des cas est difficile car le portage du ver est souvent asymptomatique et n'entraîne pas de consultation médicale. Seules des enquêtes par sondage incluant des effectifs importants permettraient de mieux connaître la prévalence de la ténias chez l'homme. Chez l'homme, une politique de lutte contre la cysticercose devrait intégrer le traitement de masse des individus à risque de ténias (Cruz *et al.*, 1991). Lorsque ces programmes sont mis en œuvre, le traitement comprend le plus souvent une dose unique de niclosamide (2 g) ou de praziquantel (10 mg/kg) pour le déparasitage intestinal. Le niclosamide est le traitement de choix car, n'étant pas absorbé par l'intestin, il ne provoque pas d'effets indésirables neurologiques si le patient est atteint d'une neurocysticercose asymptomatique.

Le problème reste la définition des groupes à cibler par ces actions. En Équateur par exemple, cette stratégie a permis une diminution de la prévalence de la ténias chez l'homme et de la cysticercose porcine. Cependant, ce déparasitage systématique par des traitements de masse répétés, cible le plus souvent les enfants dans les écoles, dans le cadre des programmes nationaux de contrôle des géohelminthes. Sur le plan logistique c'est souvent la seule option raisonnable que les gouvernements peuvent utiliser. Si ces stratégies sont efficaces contre les géohelminthes elles sont d'une portée limitée en zone tropicale, car le taux d'enfants fréquentant l'école décroît rapidement avec l'âge (moins de 50 % à la fin du primaire, source UNICEF). A Madagascar par exemple il était en 2012 de 68 % pour la première année du primaire, pour chuter rapidement à 30 % en fin de cycle (49 % en moyenne source: Ministry of Education 2012). Les campagnes de masse doivent donc inclure des stratégies villageoises coûteuses en ressource humaine et en temps. De plus, contrairement aux géohelminthes dont la prévalence diminue fortement après l'âge de 7 ans, il est possible que la majorité des porteurs de ténias soient des adultes qui voyagent en dehors de leur village. Enfin, les personnels de santé n'ont souvent à leur disposition pour ces campagnes que le praziquantel, qu'ils hésitent à utiliser en zone de forte transmission, au risque de déclencher des troubles neurologiques chez des porteurs de cysticercos. A l'inverse en zone de transmission de la schistosomiase, le contrôle de la cysticercose est soutenu par les campagnes de traitement répété contre cette maladie.

L'éducation sanitaire reste donc une part essentielle de cette lutte. Elle repose sur la modification des habitudes alimentaires : i) une cuisson suffisante de la viande de porc (les cysticerques sont tués entre 45 à 50 °C, ii) congélation (au moins quatre jours à une température de -10 °C), iii) éviter de consommer des charcuteries crues ou fumées (la fumure et la salaison n'étant pas toujours suffisantes pour détruire les cysticerques).

### **7.3 Lutte globale contre le péril fécal**

La prophylaxie est basée sur l'éducation à l'hygiène et sur le développement de l'assainissement destiné à interrompre ou à réduire le cycle de transmission directe interhumaine. La présence conjointe des cochons et des hommes infectés soulignant ces facteurs de risques environnementaux (Sarti *et al.*, 1992, Lescano *et al.*, 2009, Morales *et al.*, 2008). Le rôle des déchets humains est très important dans ce cycle de contamination (Cabaret *et al.*, 2002, Kelvin *et al.*, 2012, Uga *et al.*, 2009). Les campagnes de prévention, qui visent à enseigner les modes de transmission du parasite, sont un bon exemple d'éducation pour la santé. Mais les mesures de contrôle de la cysticercose en zone de transmission, portent également sur la lutte contre le péril fécal et le renforcement de l'hygiène de l'eau et des aliments (Kozan *et al.*, 2005). Elles incluent l'aménagement de latrines, le lavage des mains ou encore le traitement des eaux usées afin de protéger les cultures, la neutralisation des excréments humains par de l'eau de Javel ou de la chaux, ou encore la réglementation voire l'interdiction de l'usage d'engrais humains en agriculture.

Ces stratégies dites WASH (Water Sanitation Hygiene) se développent actuellement partout, mais avec une contrainte récurrente liée à leur coût et à leur mode de prise en charge (financement par les villageois, les pouvoirs publics, les acteurs internationaux) qui hypothèquent le maintien au long cours des résultats obtenus. Ces programmes nécessitent également une longue phase d'analyse et d'exploration des pratiques et des perceptions locales pour adapter les messages et les outils utilisés, tant la relation à l'hygiène corporelle et la défécation est soumise aux coutumes et interdits vernaculaires. Cette adaptation est indispensable pour espérer un impact. L'effet de masse critique est également très important car nombre d'études ont montré que l'adoption des nouvelles pratiques ou même la constitution de latrines par seulement une partie de la population, avaient un effet extrêmement réduit sur la transmission globale des maladies liées au péril fécal dans une région et même pour les familles adoptant les pratiques WASH.

## **8 Conséquences économique et sociétales**

Si la téniaise n'a qu'un faible impact clinique chez l'Homme, la cysticercose par contre est une maladie dont la gravité dépend surtout de la localisation des cysticerques dans l'organisme. La cysticercose, notamment sa forme neurologique, est une maladie qui est à l'origine de discriminations sévères au sein des communautés, ce qui compromet tous les aspects de la vie des personnes atteintes - éducation, vie professionnelle, vie sociale (Andermann, 1995). En Afrique du Sud comme dans les autres pays d'Afrique, l'épilepsie est souvent considérée comme un mal potentiellement contagieux dû à un sortilège ou aux mauvais esprits. Les patients épileptiques sont stigmatisés, l'épilepsie est considérée comme une maladie contagieuse et/ou honteuse. Les patients épileptiques sont isolés afin de limiter le risque de contamination (Eastman, 2005, Preux *et al.*, 2000, Stafford *et al.*, 2008, Baskind & Birbeck, 2005). L'impact de la maladie sur la vie des malades est bien souvent plus important que les conséquences directes de la maladie, et ce d'autant plus que

les crises sont fréquentes. A ce coût psychologique et social de la maladie, s'ajoutent les frais médicaux de traitement des malades.

Le coût de traitement de la maladie est élevé. Au Mexique, plus de 400 millions de dollars US en frais de santé sont liés à la neurocysticercose (Murrell, 1991). Le coût global de la cysticercose est ainsi estimé de 2 à 5 millions de DALYs. Les DALYs (Disability Adjusted Life Year) quantifient en année les pertes d'activité professionnelle (Torgerson & Macpherson, 2011). Selon une étude menée dans les années 80 aux USA sur l'évaluation des enjeux socio-économiques sur la lutte contre la cysticercose, on estimait à 238 dollars en moyenne le coût par individu atteint. Au Pérou, le coût total du traitement de la NCC était à US\$ 966 par personne. A Madagascar, en 2002, le coût du traitement de la cysticercose humaine s'élevait à 100 euros. Ces données sont en cours de réévaluation, car le coût des médicaments peut augmenter très rapidement sans raison apparente comme pour le praziquantel dont le prix a été multiplié par dix aux USA, alors qu'il ne coûte que quelques USD en Afrique.

## **9 Les outils de contrôle pour maîtriser la maladie chez le porc**

### **9.1 Amélioration des pratiques d'élevage**

Comme pour les stratégies WASH, l'étape fondamentale est l'analyse des pratiques locales liées à conduite des élevages porcins. C'est lorsque les porcs sont élevés en totale liberté qu'ils se contaminent en mangeant des excréments humains. Pour améliorer le contrôle des élevages de porcs, il faut limiter la divagation des porcs et interdire l'abattage clandestin. Ces interventions ont permis une chute importante de la prévalence de la neurocysticercose dans les régions tropicales, comme à la Réunion, mais elles sont peu suivies en zones africaine et sud-américaine. La raison est à chercher dans l'organisation même de l'élevage porcin dans ces zones (Praet *et al.*, 2009, Drucker *et al.*, 2006). Pour nombre de pays, l'élevage porcin est mené à 80-90 % par des paysans possédant un à cinq cochons maximum. C'est un complément de revenu pour ces paysans les plus pauvres, et l'élevage est le plus souvent assuré par les femmes et les enfants. La divagation et l'utilisation des déchets de cuisine sont les sources principales d'alimentation des animaux. La mise en place de parcage nécessite alors une réorganisation complète de la filière avec la production locale d'aliments à partir des résidus agricoles ou agroindustriels (pêche locale, etc.). Cette transformation du mode d'élevage n'est possible qu'avec une incitation financière pour les éleveurs. Le prix d'une viande déclarée indemne de cysticercose devrait être incitatif pour ceux qui voudraient s'impliquer dans cette démarche. Cette démarche pourrait être à l'échelle d'un village, ce qui le rendrait attractif pour les clients. Les acteurs de la filière de la viande porcine et la grande distribution des zones urbaines, sont donc des éléments incontournables de la lutte contre la cysticercose.

### **9.2 Contrôle des élevages**

Dans le contexte villageois, identifier les élevages contaminés nécessite un porte à porte extrêmement lent, à moins que celui-ci ne soit fait lors de la vente de l'animal. A Madagascar par exemple, la détection de la cysticercose se fait traditionnellement sur les marchés ruraux par les grossistes venus acheter les animaux pour la consommation urbaine. Ils pratiquent pour cela le langage qui s'effectue sur l'animal vivant en palpant la langue pour y chercher d'éventuels cysticerques. Ces derniers se traduisent par des boutons souvent sublinguaux, visibles à l'œil nu ou détectés à la palpation. Dans de nombreux pays d'endémie, le langage est réalisé par la

population elle-même, afin d'identifier les porcs atteints de cysticercose. La spécificité de cette technique est assez bonne (de l'ordre de 80 %), mais les lésions mécaniques ou dues aux actinobactéries peuvent prêter à confusion (Singh *et al.*, 2013). Des fraudes par perçage des vésicules avant examen sont cependant rapportées (Bussieras & Chermette, 1995). La sensibilité de la technique, dépend du degré d'infection des animaux. Plusieurs études ont montré que pour une infection de moins de 80 kystes (infections expérimentales ou naturelles), aucun des animaux n'a été détecté par l'inspection de la langue. Pour les animaux modérément à fortement infectés (> 80 kystes), la sensibilité est restée inférieure à 50 %. En Zambie, en utilisant une analyse bayésienne, la sensibilité globale de l'inspection de la langue a été estimée à 21 %. Une fois détecté, cela ne veut pas dire que les bêtes contaminées sortiront du circuit alimentaire. Elles sont souvent simplement vendues à plus bas prix sur un marché parallèle.

Le contrôle systématique des cheptels pourrait être mené avant la vente sous forme d'enquêtes épidémiologiques par les services vétérinaires, en utilisant des méthodes sérologiques. Le diagnostic sérologique permet une détection de la maladie chez les porcs vivants (Rushton, 2011). Cependant, pour le moment aucun test n'est retenu comme référence pour le diagnostic de la cysticercose porcine. Les techniques utilisées dérivent des tests pratiqués chez l'homme (western blot, ELISA, détection d'antigène (Sato *et al.*, 2003, Tsang *et al.*, 1991), sans qu'une validation à large échelle n'ait été réalisée. Les méthodes sont plus sensibles que le language, mais elles nécessitent un laboratoire car aucun test rapide utilisable sur le terrain n'existe actuellement. Leur sensibilité reste faible pour les porcs présentant peu de kystes. Chez les jeunes porcs à l'inverse, les anticorps maternels, transférés par le colostrum peuvent persister jusqu'à sept mois. Des réactions croisées existent également. Devant ces limitations, des approches moléculaires (PCR) ont également été utilisées chez le porc.

### 9.3 Contrôle des viandes

C'est un diagnostic post-mortem qui peut se pratiquer au niveau des abattoirs mais aussi sur les marchés (Schulz & Randrianaivo, 1998, Goussanou *et al.*, 2013). Garcia *et al.* (1998) signalent une contamination élevée chez les détaillants de viande porcine. Les procédures pour la détection des cysticerques à l'inspection des viandes varient considérablement d'un pays à l'autre. C'est une méthode invasive et peu sensible dont la sensibilité est très corrélée aux compétences du manipulateur. Dans certains pays, l'inspection visuelle est effectuée seulement sur un ou plusieurs sites dits de prédilection, comme le cœur, le diaphragme, les muscles masséters, la langue, le cou, les épaules, les muscles intercostaux et abdominaux. Dans d'autres pays, la réglementation exige l'incision de certains muscles : la langue, les masséters, l'échine, les muscles intercostaux, et les cuisses. L'efficacité de cette inspection dépend également du degré d'infection des porcs alors qu'en zones rurales d'Afrique et d'Amérique du Sud les infestations peuvent être légères. Une étude a néanmoins estimé que 10,6% des kystes seraient mis en évidence par une méthode d'inspection conventionnelle (Boa *et al.*, 2002). De plus, la définition même de l'infestation varie avec les pays : à Madagascar par exemple, une viande est dite saine si l'on retrouve moins de cinq cysticerques pour la surface d'une main. L'inspection des viandes dans ces zones sous-estime donc la prévalence réelle de la cysticercose porcine. Des méthodes biologiques pourraient être utilisées, mais leur mise en place paraît difficile dans les pays en développement (Joshi *et al.*, 2003, Abuseir *et al.*, 2007). De plus le nombre très réduit de vétérinaires ou d'inspecteurs disponibles pour les abattoirs compromet l'efficacité de ce contrôle comme à Madagascar où moins de cent vétérinaires se

répartissent une zone de 600 000 km<sup>2</sup>. Enfin, favorisée par l'insuffisance d'abattoirs, l'abattage des animaux se fait le plus souvent en dehors des circuits officiels, hors de toute inspection. Une étude menée en 1993 sur la commercialisation des porcs dans la Sierra du Pérou montrait que 65 % de la viande de porcs consommée étaient issues de voies informelles et n'étaient ni inspectées ou ni contrôlées. Cette situation ne s'est pas améliorée puisqu'en Côte d'Ivoire en 2012-2013 ce pourcentage atteignait 95% de la viande consommée en dehors d'Abidjan. Les enquêtes en abattoirs et sur les marchés ne sont donc pas un moyen fiable pour surveiller la cysticercose porcine. Elles ne garantissent pas non plus l'élimination des carcasses de porcs ladres par les éleveurs.

#### 9.4 Traitement des porcs

Pour contrôler la cysticercose, l'OMS propose la mise en œuvre d'une chimioprophylaxie pour les porcs en parallèle du traitement humain (Mkupasi *et al.*, 2013b, Peniche-Cardena *et al.*, 2002, Pondja *et al.*, 2012b, Gonzalez *et al.*, 2012, Gonzalez *et al.*, 1998, Gonzalez *et al.*, 1997). L'oxfendazole est le médicament le plus efficace avec une dose unique de 30 mg/kg (Gonzalez *et al.*, 1997), un taux de réussite de 80 %, sans aucun effet secondaire et en garantissant une viande consommable. Douze semaines après traitement, la viande apparaît saine avec parfois de petites cicatrices. Un traitement systématique par oxfendazole à 4 mois ou à 9 mois, a montré son efficacité à réduire le risque de contamination pendant une durée de trois mois après traitement (Pondja *et al.*, 2012a). L'effet du traitement peut être suivi par la sérologie (Deckers *et al.*, 2008). Cependant, quatre semaines après traitement des kystes viables sont retrouvés (Gonzalez *et al.*, 1998) et la disparition des kystes peut nécessiter jusqu'à 26 semaines (Sikasunge *et al.*, 2008). Les études sur les résidus médicamenteux, montrent qu'une période de clearance minimale de 17 jours devrait être préservée avant que la viande ne soit mise à la consommation (Moreno *et al.*, 2012). D'autres traitements ont été testés : Bien que peu réalisé en pratique, un traitement à base de praziquantel à la posologie de 50 mg par kg et par jour pendant 15 jours, semble efficace (Bussiéras & Chermette, 1995). L'ivermectine n'est pas efficace (Mkupasi *et al.*) alors que l'albendazole seul ou associé au praziquantel réduit le nombre de kystes dans les muscles et le cerveau (Gonzalez *et al.*, 2012). Un traitement utilisant l'albendazole à 15 mg/kg en sous-cutané, une fois par jour pendant 8 jours, permet de tuer les métacestodes musculaires sans les éliminer. Ce dosage est par contre insuffisant pour agir sur les métacestodes présentes dans le système nerveux central des porcs (Peniche-Cardena, 2002). La localisation cérébrale est cependant difficile à traiter car lors d'une infestation importante du cerceau, le traitement peut conduire à la mort de l'animal. L'efficacité globale de cette approche reste discutée car comme le montre une étude de stratégie couplée (dose unique de 5 mg de praziquantel chez l'homme et deux administrations d'oxfendazole 30 mg/kg chez le cochon), l'élimination du *tænia* et la diminution significative du risque chez le cochon n'ont pas conduit à une diminution de la transmission. Des études doivent être encore menées pour optimiser ces stratégies.

#### 9.5 Vaccination des animaux

La vaccination des porcs pourrait devenir un outil utile pour le contrôle de la cysticercose dans les élevages porcins (Lightowers, 2010, Lightowers, 2003, Flisser *et al.*, 2004). Un vaccin contre la cysticercose porcine est actuellement disponible sur le marché avec une autorisation de mise sur le marché. Un autre vaccin, luttant à la fois contre la Peste Porcine Classique et la cysticercose porcine est en cours de développement au Pérou. Le S3Pvac utilisant un antigène de *Tania crassiceps* est efficace contre la cysticercose porcine à *T. solium* (Sciutto *et al.*, 2013). Deux antigènes recombinants



issus de l'oncosphère ont également été évalué avec succès : i) le TSOL16 induit une bonne immunité chez le porc lors de challenge avec *T. solium* (Gauci *et al.*, 2012 ) et ii) l'antigène combiné TSOL16/18 induit également une réponse anticorps détectable contre TSOL18 (Jayashi *et al.*, 2012 ). *Salmonella* Typhimurium utilisée comme vecteur de TSOL18 a permis d'induire une bonne réponse immunitaire (Ding *et al.*, 2013). Cependant, les études actuelles montrent qu'un schéma efficace nécessite deux injections de vaccins à 2-3 mois d'intervalle associé à un traitement par oxfendazole. Une telle stratégie semble difficilement applicable sur le terrain mais mériterait d'être testée dans les bassins de production à forte prévalence. Des vaccins développés avec des bactériophages ont également été testés (Manoutcharian *et al.*, 2004).



## CHAPITRE 2

# De la problématique du contrôle de la cysticercose à Madagascar

### Article 1

#### **Control of cysticercosis in Madagascar: beware of the pitfalls**

Harentsoaniaina Rasamoelina-Andriamanivo, Vincent Porphyre<sup>3</sup>, and  
Ronan Jambou

Trends in Parasitology 2013. 29(11): 538-547

DOI: 10.1016/j.pt.2013.09.002

---

<sup>3</sup> \*Rasamoelina-Andriamanivo, H. and Porphyre, V., co-first authors



# Control of cysticercosis in Madagascar: beware of the pitfalls

Harentsoaniaina Rasamoelina-Andriamanivo<sup>1,2\*</sup>,  
Vincent Porphyre<sup>3\*</sup>, and Ronan Jambou<sup>4</sup>

<sup>1</sup> FOFIFA, Département de Recherches Zootechniques et Vétérinaires, Antananarivo, Madagascar

<sup>2</sup> Département Vétérinaire, Faculté de Médecine, Antananarivo, Madagascar

<sup>3</sup> CIRAD, ES-UMR112 Tropical and Mediterranean Animal Production Systems, St Pierre, La Réunion, France

<sup>4</sup> Institut Pasteur de Madagascar, BP 1274, Antananarivo 101, Madagascar

***Taenia solium* cysticercosis is a zoonosis of public health importance in areas where the disease is endemic, with significant economic impacts on human health and the swine industry. Several gaps remain in the epidemiology of the parasite and the strategies of control in developing countries. We detail the key factors to consider in Madagascar in terms of the porcine husbandry system, *Taenia* transmission cycle, and diagnosis of cysticercosis in pigs, in order to better estimate the sanitary and economic impacts of this parasitic disease as well as to define an integrated control program.**

## Taeniasis and cysticercosis: what to do?

Cysticercosis is a zoonosis caused by *Taenia solium*, which affects both humans and pigs [1]. Pigs are infected by eggs emitted in human feces and develop cysticercosis due to the larval stage (see Glossary). Humans are the definitive host of the adult tapeworm but can also develop cysticercosis in muscles, the brain, and eyes [2], either through self-contamination by eggs emitted from a current tapeworm infection or by ingestion of food contaminated by human feces [3]. Neurocysticercosis (NCC) is one of the most prevalent parasitic infections of the brain and the most common cause of seizure in adults in tropical countries [1]. The computed tomography (CT) scan is a reference method for diagnosis of NCC in humans, but is not widely available in resource-limited areas [4,5]. Serological methods thus remain the most utilized diagnostic tool.

This foodborne parasite affects more than 50 million people worldwide, and Madagascar is a hotspot for cysticercosis [6,7]. In most countries in Africa, Asia, India, and Central and South America, porcine cysticercosis is also highly prevalent [6,8]. Infection by *T. solium* has been eradicated in most European countries, mainly through industrialization of pig rearing and development of

## Glossary

**Abattoir/slaughterhouse:** place where animals are killed, and meat is prepared by a butcher for sale.

**Adult stage (cestode):** long, single plate worm located in the human digestive tract; for *Taenia solium*, it can be several meters long. The head is attached to the epithelial barrier by six hooks. The body of the worm is composed of thousands of independent segments (proglottis), and distal segments detach from the worm and are emitted with feces.

**ASF:** African swine fever.

**Cerebrospinal fluid (CSF):** fluid that fills the brain cisterns and where antibodies are secreted to protect the brain.

**Collectors:** people who go to the villages to buy pigs from farmers to sell them again to butchers at slaughterhouses in town.

**CT scan:** computed tomography (CT) scanning using X-ray.

**Cysticercosis:** infection due to the larval stage of *T. solium*. In pigs, it is due to ingestion of contaminated human feces; in humans, it is related to carriage of adults in the intestinal tract with autoinfection or orofecal peril contamination by eggs (contaminated food, etc.).

**Egg:** emitted on the soil with feces after rupture of the proglottis; they are ingested with contaminated food. The four hooks can be seen in the eggs (used for species determination). Taenid eggs are activated by the acid pH in the stomach and transform into microscopic larvae, which actively cross the intestinal barrier.

**Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA):** detection of antigens by antibodies; antigens are immobilized on plastic plates, and antigen-antibody complexes are revealed by colorimetric reaction.

**Epidemiological cycle:** a diagrammatic illustration of the interaction between disease determinant factors.

**Larval stage (cysticercus):** cystic round parasite form (1–5 mm), containing the head (scolex) of the future worm; they can be transported throughout the body by blood flow but are mainly located in muscles, the heart, and the brain.

**Loop-mediated isothermal amplification (LAMP):** a molecular method that amplifies DNA by using four specific primers and *Bst* DNA polymerase in less than 1 h under isothermal conditions.

**Magnetic resonance imaging (MRI):** medical imaging using stimulation of water molecules by a powerful magnetic field to obtain a map of these molecules in the body.

**Neurocysticercosis (NCC):** infection of the brain by a cysticercus; it can be detected by CT scan. The presence of the larvae can induce seizure or mass effect, perturbing the normal function of the brain according to their position in the brain.

**Qualicode cysticercose IgG:** ELISA kit using crude cysticercus antigens to detect IgG in serum.

**Smallhold pig farming:** rearing of pigs is mainly conducted by farmers who each have only one to three pigs.

**Taeniasis:** infection by the adult stage of a cestode.

**Ultra peripheral regions of Europe:** islands belonging to the European Union but far from the European continent, e.g., La Réunion, French Guiana, Mayotte, Madeira, and the Canary Islands.

**Value chain:** all the elements of the commercial process from herd to meat, which determine the price of the final meat and the gain obtained by each stakeholder.

**Western blot/electroimmunotransfer blot (EITB):** detection of antigens by antibodies on a nitrocellulose membrane, after separation of the antigenic preparation by electrophoresis on an acrylamide gel and electrotransfer of the protein to the nitrocellulose membrane.

**Wildlife (or sylvatic) cycle:** part of a life cycle of a pathogen involving wild animals.

Corresponding author: Jambou, R. ([rjambou@pasteur.mg](mailto:rjambou@pasteur.mg), [rjambou@pasteur.fr](mailto:rjambou@pasteur.fr)).

Keywords: Madagascar; *Taenia solium*; cysticercosis; pig; human cysticercosis; rapid diagnostic test; control strategy.

\* These authors are co-first authors.

1471-4922/\$ – see front matter

© 2013 Elsevier Ltd. All rights reserved. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pt.2013.09.002>



sanitation measures [9,10]. However, data are lacking for more than one-third of the Member States, and pig cysticercosis still occurs in Eastern Europe and Portugal [11]. In the same line, ultra peripheral regions of Europe, such as Mayotte and La Reunion, two French overseas departments in the southwestern Indian Ocean region, are concerned by NCC due to the regular movements of populations between neighboring countries.

Although data are sparse, a high prevalence of cysticercosis in swine and humans was reported in Madagascar [12–14]. However, its natural history and the epidemiological situation of pig herds are poorly documented. The burden is probably vastly underestimated, as the visual inspection of carcasses at slaughterhouses is not a very sensitive metric. Detection of infection in livestock is therefore a priority.

We therefore address these foremost issues in Madagascar and the lever-points that can be mobilized to control the disease, at the farm and along the pork meat value chain levels. The pitfalls with which health services and research institutes must struggle are also discussed. Because the economic issue may be the major keystone to decrease the reservoir of *T. solium* in the country, we underline the role that smallhold pig farmers can play in controlling cysticercosis in their herds.

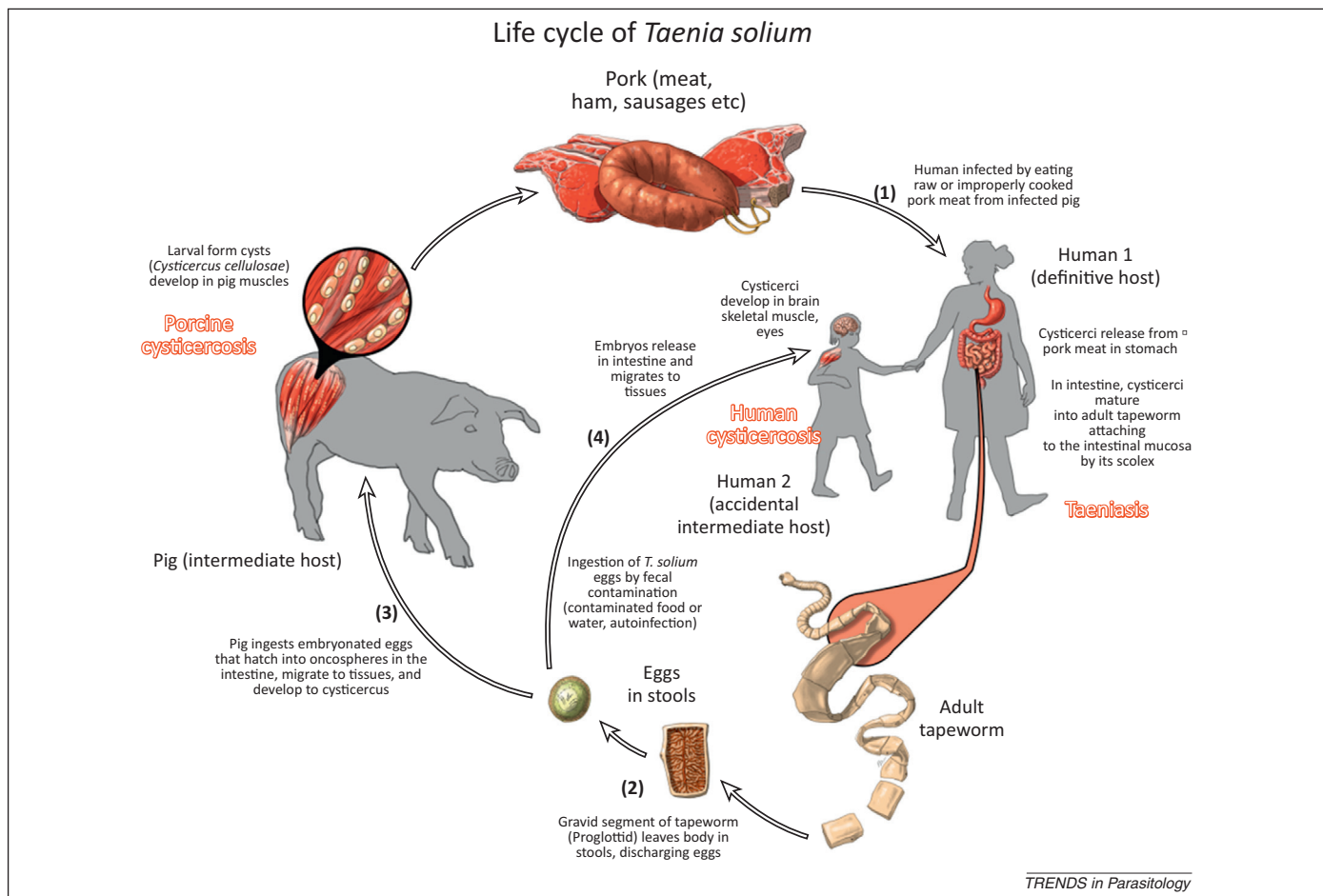
## Disease burden of cysticercosis

### Prevalence of porcine cysticercosis

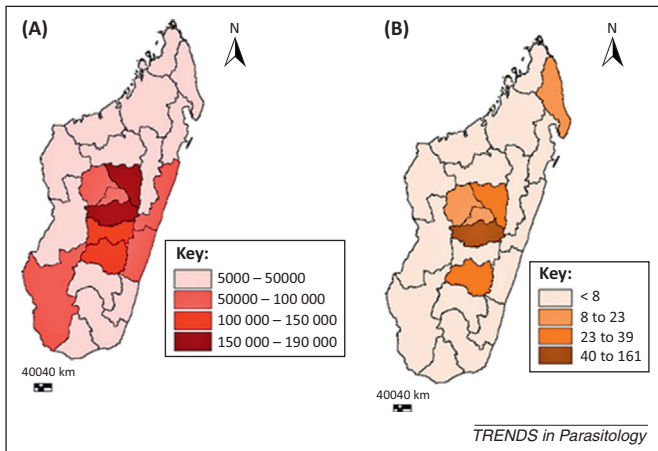
During the 2008 to 2012 period, the 'official' cysticercosis prevalence in Madagascar ranged from 0.5% to 1% in pork carcasses [15]. However, this low prevalence, reported in the absence of any specific control program, may question the reliability of the meat inspection system. By comparison, in Central and South America prevalence of cysticercosis in pigs ranges from 0.5% to 35% after meat inspection [16]. This discrepancy might also occur in Madagascar considering that most pigs are not slaughtered in abattoirs, where carcasses are examined for sanitary control [17]. Over the past 10 years, partial results reported 336 farms with cysticercosis-positive pigs (Figure 1) [15]. Central highlands such as Vakinankaratra, Haute Matsiatra, Analamanga, and Bongolava are the regions declaring most of the infections reported (48%, 12%, 10%, 7% of cases, respectively; Figure 2B).

### Risk factors associated with porcine cysticercosis

In rural countries such as Madagascar, semi-confined pig production by smallholders, spread over very large areas that are poorly connected by roads, is a fast growing practice. Assistant veterinarians recruited among villagers provide most of the healthcare to the herds in remote



**Figure 1.** Epidemiological life cycle of *Taenia solium*. Adult stages (cestode) are located in the human digestive tract; human carriers of *T. solium* are contaminating the environment as eggs are emitted on the soil with feces after rupture of the proglottis. Eggs are then ingested with food contaminated by human feces. In the human or pig stomach, taenid eggs are activated by the acid pH and transform into microscopic larvae, which actively cross the intestinal barrier. Larval stages (cysticercus) are round parasite forms (1–5 mm) containing the head (scolex) of the future worm; they can be transported everywhere by the blood flow but are mainly located in muscles, the heart, and the brain.



**Figure 2.** Pig population and distribution of cysticercosis cases in Madagascar. (A) Distribution map of the pig population. The color legend indicates the number of pigs (source: Epidemiology Unit of FOFIFA/Direction de la Recherche Zootechniques et Vétérinaires). This map is based on the last rural census done by the Ministry of Agriculture (2007) [124]. (B) Distribution map of cysticercosis cases reported in pig farms within regions of Madagascar during the past 10 years (2001–2011) (FOFIFA/DRZV is adapted from data of veterinary services).

areas (Projet BVLac/World Bank data, unpublished). Detection of cysticercosis should thus be done at the gate farm or in markets, and despite development of new tools such as ELISA antigen kits, an easy to use diagnostic test is still lacking. In most tropical countries, pigs are raised by smallhold farmers as a complementary income (Box 1). Women and children take care of the animals, which are fed using kitchen swills [18–20], or roam freely (free-ranching) [21]. In Southeast Asia, Latin America, and South and Western Africa [22–24], many studies were conducted concerning: (i) the prevalence and the geographical clustering of both human and swine cases [25,26]; (ii) the farm risk factors; and (iii) the economic burden for farmers and populations [27–29]; nevertheless, no such investigations were conducted in Madagascar. In Africa, detection of *T. solium* antigens in pigs was clearly associated with pig-rearing practices, especially during the rainy season [28]. The survival of *T. solium* eggs in soil around farm settlements seems to be a key factor to maintain transmission. However, further investigations are needed to assess the role of the soil composition or of previous treatment of the soil in this persistence [30–33].

#### Human taeniasis

Consumption of infected pig meat by villagers is very common and propagates taeniasis. However, carriers of tapeworms are not usually detected within the population [34], and villagers often ignore the link between consumption of infected meat and taeniasis [17,35,36]. The use of toilets in communities is undoubtedly associated with a lower infection rate [37]. Nevertheless, in Madagascar, social norms and taboos [38] delay the improvement of hygiene and need to be better understood in order to adapt the manner of education for the population [39].

To a lesser extent, a wildlife cycle should also be considered in Madagascar. Several potential hosts of cysticercosis such as bush pigs inhabit most forests of Madagascar. *Potamochoerus larvatus* (also described from Ethiopia to South Africa, Mayotte, and the Comoro Islands) are

#### Box 1. Organization of the pig value chain in Madagascar

With 1 380 250 pigs in more than 500 000 herds, the pig population in Madagascar is the seventh largest in Africa [108], but most farmers are smallholders (2.4 pigs/herd); 70% of pigs are concentrated in the central highlands [109]. Most of the large industrial farms collapsed during the past decade [18]. The economic system is thus based on 'collectors', who pick up pigs in villages from farmers to provide them to slaughterhouses. In villages, pigs are kept within a simple enclosure or in the house during the night, whereas they roam freely around the village during the day seeking food [1,28,110].

The pork meat chain is generally informal and reluctant to official recommendations concerning good rearing practices. Many policies regulate the pig farming and trading activities with regard to infectious diseases such as African swine fever (ASF) virus and cysticercosis. Most of them are translated from the regulations of Northern countries. Indeed, national policy forbids live pig markets (LPMs), but they are still the most frequent place of exchange in rural areas [17,111]. In small markets, only ten heads are usually traded daily, whereas larger markets sell 200 heads daily and attract bigger collectors, who supply the slaughterhouses of the capital. Cysticercosis in living pigs is assessed by tongue palpation by the customers themselves. Infected pigs are rarely condemned but are often purchased by collectors at a reduced price [17].

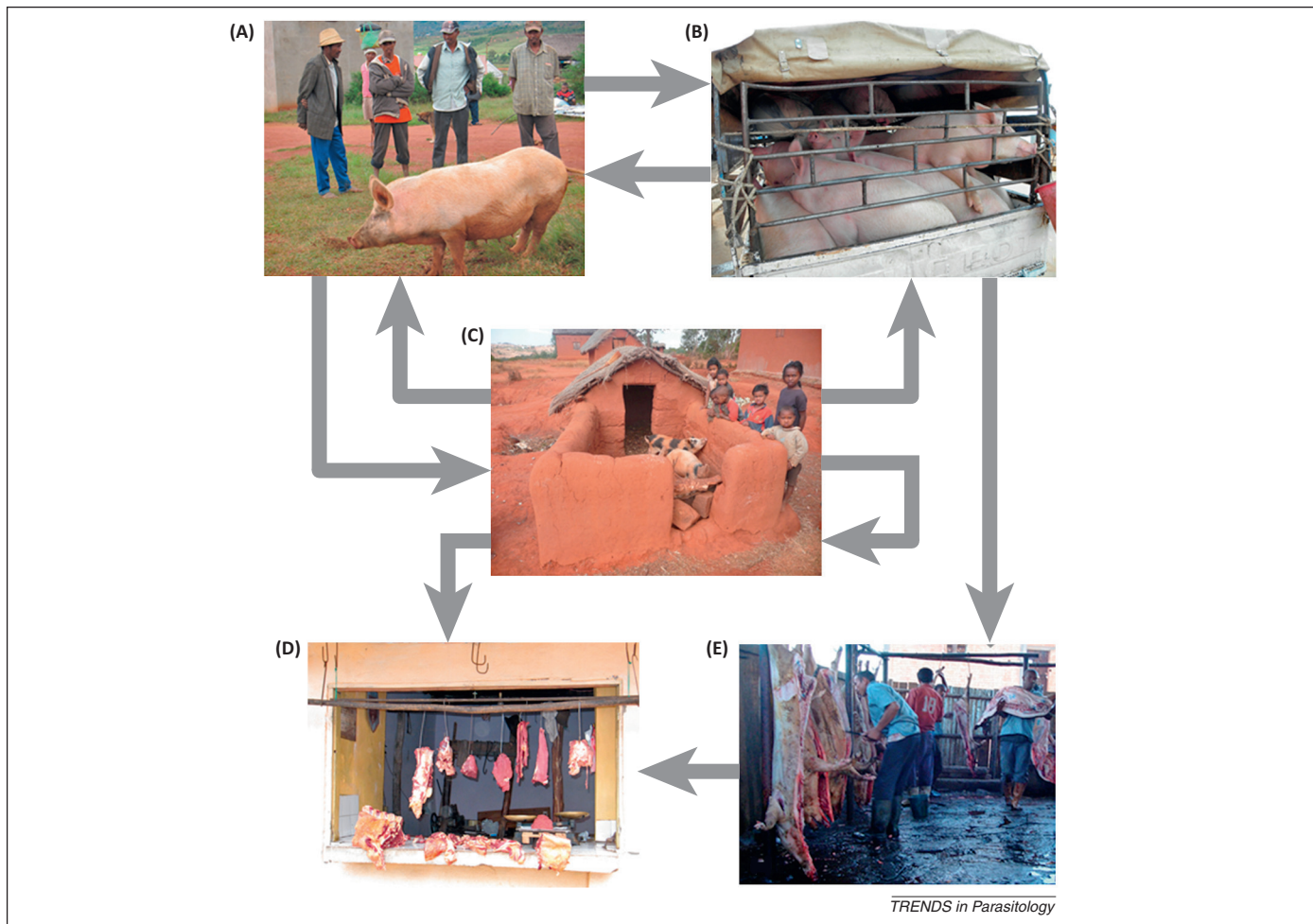
Slaughtering of pigs can be done in abattoirs, but most are killed in the village or at home to be sold to butchers for local markets. In Antananarivo, four main abattoirs process 5600 to 8500 tons of pork meat per year, but are underequipped and of poor general hygiene. [112]. These facilities are consequently avoided by butchers, who criticize local taxes and meat inspection [17]. At slaughterhouses, cysticercosis diagnosis is based on visual meat inspection by veterinarians. When heavily infected (more than two larvae within a hand surface), the infected carcass is disposed of, but carcasses with a low rate of infection are often simply diverted to the illegal trade sector [113]. In retail markets, health officers are also in charge of the meat inspection in butchery and fairground stalls. Official butchers buy live pigs directly at the farm or from collectors and have to sell inspected meat. However, most of the time both inspected and non-inspected meat can be found in their stalls. In remote areas, numerous unauthorized butchers provide meat at markets. They mainly buy carcasses from illegal slaughtering or from villagers. Consequently, implementation of official rules is a challenge for local veterinary services, and the traditional market system jeopardizes any official control measures against cysticercosis. Moreover, it would be vain to close a live pig market in remote areas without suggesting any alternate system adapted to the local context. In this system, butchers and collectors are those who lose money because of cysticercosis. Consequently, they would be interested in a rapid and low-priced test usable at market or in villages to detect contaminated animals.

predominant. *Potamochoerus larvatus larvatus* (on the west coast) and *Potamochoerus larvatus hova* (east of the island) [40], are known intermediate hosts in the cycle of transmission of taeniasis and other pig diseases [41,42]. Feces consumption by bush pigs has not been confirmed, but these wild animals have been reported to forage in the immediate vicinity of houses in rural areas. Consequently, consumption of wild meat may be an additional factor of concern for maintenance of taeniasis in remote villages.

#### Human cysticercosis

Humans carrying tapeworms will propagate cysticercosis both in humans and pigs. Few data are available on human cysticercosis in Madagascar: (i) studies carried out between 1994 and 1999 reported a seroprevalence of human cysticercosis ranging from 7% to 20% [43] with the highest levels in the central highlands and less than 10% in coastal





TRENDS in Parasitology

**Figure 3.** Stakeholders involved within the pork meat value chain in Madagascar. (A) Live pig market, (B) collectors and traders, (C) pig farmers, (D) butchers and retailers, and (E) slaughterhouses. Arrows display live pig movements and economic trade of pork products (carcasses, offal).

areas [6]; (ii) cysticercosis is responsible for 25% of reported human seizures in Madagascar [44]; (iii) it represented 2% of all hospitalizations in the main hospital for the children of Antananarivo in 1993 [45]; and (iv) 250 patients were hospitalized every year in Antananarivo between 2002 and 2004 [46]. The geographical distribution of human cases is correlated with the importance of the pig population, and cases of NCC-related seizures are spatially clustered [25,47,48]. Cases are also linked to social practice in urban conditions [49]. In Madagascar, lacking or poor sanitation, as well as contamination of water with human feces secondarily used for watering and production of vegetables increase the risk of food contamination by *T. solium* eggs [50]. It can be a major cause of human cysticercosis in the poorest areas of the towns where urban farming is prevalent, associated with flooding and poor sanitation [51] or of pig cysticercosis in rural areas.

#### Economic burden

In Madagascar, the value of cysticercosis-infected meat can be 20% – 50% less, which is a major cause of income loss for poor farmers [52]. Indeed, a recent cost assessment showed that the total cost of cysticercosis is estimated to be €360 million/year, of which 96% impacted directly on the public health sector (H.M. Andriamparany, Thèse de

Médecine Vétérinaire, Université d'Antananarivo, 2012). Studies are thus required to estimate: (i) the economic gain that improvement of pig management may generate and (ii) the conditions for long-term adoption of new practices by farmers and stakeholders within the value chain [52] (Figure 3).

#### Pitfalls in diagnostics: which tools for the tropical countries?

##### Detection of taeniasis

Cases of human and porcine cysticercosis tend to cluster around persons infected with *T. solium* tapeworms, who act as sources of transmission [53]. Identification of human tapeworm carriers might help in focusing public health interventions. It is routinely achieved by direct examination of stools (Kato method) or after concentration of parasites. These methods are used for patients in the dispensary, but are time consuming when used during mass campaigns. However, they are used to conduct mass treatment of villagers in areas where schistosomiasis is endemic. Data can thus be shared by the two control programs. Detection of tapeworm antigens in human stool samples is currently a powerful tool to achieve detection. Copro-Ag ELISA and copro-PCR have higher sensitivity than coprology, with an equivalent specificity [54].



## Box 2. Detection of cysticercosis in pigs and humans

Diagnosis of cysticercosis in humans does not provide valuable information for control of the disease as it is an epidemiological impasse. Detection of intestinal tapeworm carriers would be more important to distinguish humans disseminating the disease, especially in families rearing pigs. However, in most tropical countries, mass drug administration of praziquantel or albendazole is used for control of intestinal helminthes in children, and testing for infection is no longer implemented. Therefore, when transmission decreases it will again be a valuable method to focus actions on areas of high risk. These treatments are efficient for *Taenia solium* but not sufficient to treat cysticercosis. In Madagascar, the value chain of pig meat seems to be the best way to control the disease. In some countries, mass treatment of pigs is already promoted [79], but detection of infected pigs is therefore a major goal. Diagnosis of cysticercosis in pigs is primarily done by palpation of the tongue and visual examination of carcasses at the abattoirs. These methods have poor sensitivity and are unacceptable for exportation or legal qualification of meat [114,115]. Numerous biological methods of diagnosis were developed for humans but lack sensitivity and specificity for pigs. The main tests detect antibodies against the parasite by an ELISA and/or EITB. Despite reports on low sensitivity and specificity, the ELISA is mainly used due to its low cost. In humans, the EITB is considered as the reference test with a sensitivity of 98% and a specificity of 100%. Purified antigens (from *Taenia crassiceps* or *T. solium*) are sometimes

used in association with recombinant proteins to improve specificity. Some recent studies used crude antigens [116]. However, when the number of cysts is low, performance of these tests rapidly decreases [117]. Search of antigens by ELISA [118,119] in blood and CSF is useful to detect living cysts. Unfortunately, cross-reaction with other helminths has been described [117]. Therefore, in France only one test (Qualicode cysticercose IgG) is patented for the diagnosis of cysticercosis, but numerous false positives have been reported [120,121]. Some false negatives were also reported, which delayed the treatment of patients. Seroconversion only occurred after this treatment [122]. In the USA, the T24 recombinant protein is also registered but not yet commercialized. In swine, antibodies and antigens are detectable in blood 29 days after infection and for at least 200 days subsequently [115], but for a low burden of parasites, antigens and antibodies are only detectable for 60–70 days after infection. Tests using DNA probes, PCR (nested, real time), and PCR-RFLP (restriction fragment length polymorphism) have been developed for the diagnosis of *T. solium* [123]. In our group, a conventional PCR detecting the cyclooxygenase 2 (COX2) gene has been designed for *T. solium* and can be used for pigs. More recently, a quantitative PCR (Q-PCR) targeting the same gene was designed to detect DNA in CSF (R. Jambou *et al.*, unpublished). Additionally, an isothermal (LAMP) PCR is currently in development to be used in Malagasy district hospitals.

### Detection of cysticercosis in humans and pigs

Detection of human cysticercosis is only of interest to treat the patient, but detection of cysticercosis in pigs is a key point to control the disease. Some pigs are heavily contaminated with cysts, whereas others only harbor a few cysts in muscles and heart [55]. In the same line, humans usually present few parasites in muscles, the brain, and eyes [55].

In humans, when parasites are in the brain, the most prevalent symptoms are seizures, focal neurologic deficits, increased intracranial pressure, and intellectual deterioration [56,57]. More than 70% of symptomatic patients develop seizures [58], and cysticercosis is considered the most common cause of adult-onset epilepsy in developing countries [59].

Cysts usually have a short duration of survival in humans and undergo calcification after death. Symptoms can increase with calcification of dead parasites [60], whereas immune response can decrease under the limit of detection. In humans, 'Del Brutto's diagnostic criteria' [56] using the definitive/probable/no NCC diagnosis approach are widely used, but neuroimaging is rarely available in endemic countries. Suspect images include hydrocephalus, abnormal enhancement of the leptomeninges, and multiple filling defects in the column of contrast medium. Diagnosis of cysticercosis by immunological methods is thus widely used (Box 2). In pigs, several methods are available for antigen or antibody detection. Sensitivity depends on the age of the animal, the number of cysts, their location, and the time course of infection [61]. Both antibodies and antigens are correlated with the number of cysticerci at necropsy [62].

In humans, for NCC, sensitivity is also impaired due to a low diffusion of parasite antigens outside the brain system (inducing a low stimulation of the immune system), especially when cysts are located close to the meninges. Conversely, the presence of cysts throughout the body, other than in the brain, will give a positive immune response in blood but also in the cerebrospinal fluid (CSF). Indeed, in

the absence of neuroimaging, confirmation of suspected cases by serology of blood or detection of asymptomatic cases during population screening will not be sufficient to modify management or prognosis of cases [63].

During infection of the brain, antibodies are also locally produced in cisterns, and comparison of antibody isotypes in blood and in CSF may help to discriminate infection of the brain from other locations of the cysts. Recent data from our laboratory showed that IgA and IgE could be of value for this purpose (R. Jambou *et al.*, unpublished). In the same line, detection of antigens in CSF or of DNA by PCR could provide valuable data for the diagnosis of NCC, and authors support its introduction as a major criterion for classification [64]. This approach is limited by obtaining CSF from patients living in remote areas, and most of the methods used need laboratory facilities.

The development of new diagnostic methods encounters the problem of gold standards to define infections of pigs or humans (Box 2). Estimation of the sensitivity and specificity of new techniques is thus impaired by difficulties to properly identify infected or healthy pigs and humans. For pigs, the full dissection of the carcass is time consuming and needs skilled workers. It can only be used for research projects as its feasibility in the field is limited, and the number of animals examined is low. For humans, a CT scan is the most common method of diagnosis. However, it is still very expensive for use in developing countries and largely unavailable in rural areas (only two devices are available in Madagascar). The sensitivity of a CT scan is also lower than magnetic resonance imaging (MRI), which is better to explore cisterns and basements of the brain [65].

### Genetic diversity of parasites

The second point limiting sensitivity of the immune tests is the diversity of the worms themselves [66]. In Madagascar, *T. solium* and *Taenia asiatica* are supposed to coexist. *Taenia* of the two species can be distinguished but larva

are very similar in terms of morphology [67] and of hosts [68]. *Cysticercus* of *T. asiatica* seem to be more localized around viscera than those of *T. solium* [69]. Treatment is similar for the two helminths, but infections are difficult to distinguish by immunological tests [70]. Recent molecular and multiplex techniques are now available to distinguish the different infections [71,72].

Even for *T. solium*, false negative detection could be due to a within-species genetic variation of the antigen used in the test from one country to another [6,73].

#### *Point-of-care diagnostics: the new challenge*

All the techniques available on the market need laboratory facilities. The new challenge is to develop diagnostic tools usable in the dispensary (for patients) or directly at the farm gate (for pigs). For animals, techniques also need to be scalable up to millions of tests and usable in a rural area. Only limited types of technology can be used for this, one of which is the immunochromatography rapid test (ICT). ICT is not yet available as drawbacks are numerous. First of all, to develop an inexpensive and scalable test, recombinant antigens are needed to detect antibodies, and monoclonal antibodies are needed to detect antigens. Secondly, to date, no single protein seems sufficient to reach high levels of sensitivity and specificity, and a cocktail of antigens must be used. Lack of sensitivity may also be due to the near absence of glycosylation of the recombinant proteins produced in *Escherichia coli*. New eukaryotic cloning systems such as *Leishmania tarentolae* in which recombinant proteins are efficiently glycosylated (LEXSY, Jena Biosciences) can help to overcome this problem. Lastly, for human NCC, detection performed in CSF seems more accurate than those performed on blood. However, CSF cannot be obtained safely in a dispensary, and this technique will have to be performed only in district hospitals.

Aside from immunological tests, molecular tests such as PCR may also prove useful for detection of parasite DNA in CSF. Standard devices for these molecular tests are still expensive, but new methods such as isothermal amplification using loop-mediated isothermal amplification (LAMP) are inexpensive and easy to perform without a cold chain requirement. This will enable use of PCR techniques in the field.

#### **Critical points to control cysticercosis in Madagascar**

Most of the national control programs against cysticercosis are based on control of taeniasis (i.e., the carriage of the *T. solium* tapeworm) in humans by: (i) systematic treatment of children or patients and (ii) by inspection of meat in the markets [74]. Until now, the control of swine herds was neglected [75,76]. Prior experiences from South America show that an integrated approach is needed to control the animal reservoir and to disrupt the life cycle of the parasite. This would be based on health education, improvement of sanitation and pig husbandry systems, meat inspection, and mass drug treatment of humans [77]. Some of these strategies, such as mass drug treatment of children, can be sustained by the government using international funds, but improvement of the quality of meat needs a true involvement of smallhold farmers in understanding the value of strengthening the food chain [20,39,78].

#### *Controlling human taeniasis*

The control of human taeniasis could be achieved by the control of the quality of pork meat. However, serial treatment of tapeworm carriers, especially children at school who are the most heavily infected [79–82], is usually the only reasonable and clearly the most efficient strategy to be endorsed by governments [83]. In areas where schistosomiasis is endemic, serial mass treatment of villagers is also supported by control of schistosomiasis morbidity. This last program uses the same drugs as for the treatment of intestinal helminths but with a higher dose. Praziquantel is usually given at 40 mg/kg for schistosomiasis, whereas 10 mg/kg is sufficient to kill tapeworms [84]. In Madagascar, schistosomiasis is endemic in the southern part of the highlands and on the western coast. Mass treatment of children against schistosomiasis might be an asset to control the taeniasis/cysticercosis complex, but the endemic areas, where the two diseases are present, are not totally overlapping. Moreover, the rate of children attending primary school is also a pitfall, that is, the rate is rapidly decreasing, starting with 68% in attendance for the first year of school in rural areas and falling to 30% for the final year (49% average; source: Ministry of Education, 2012, unpublished). Organization of a mass treatment campaign needs to include children not attending school and thus is time consuming. In this regard, in areas of high prevalence of cysticercosis, health workers are afraid of treating children with high doses of praziquantel as it could be associated with severe neurological side effects in cases of unknown NCC. In Madagascar, strategies need to be strengthened, but a large-scale detection program targeting tapeworms and *T. solium* in humans could also be organized [85].

In developed countries, industrial practices of rearing, meat inspection, and control in slaughterhouses had a major impact on the prevention of the dissemination of taeniasis [86]. However, in Madagascar, animals are commonly raised in small farms and slaughtered in villages without any concern for infected animals or storage of the meat in freezers, which could kill the parasites in the meat (Box 1). With less than 100 veterinarians settled in rural areas in a 600 000 km<sup>2</sup> country, controlling the meat cannot be an efficient strategy to prevent infection. Conversely, informed customers asking for safe and certified meat and concerned stakeholders supporting an economic strategy for safe meat may provide efficient leverage. Indeed, retailers in urban and distant markets are more and more demanding for cysticercosis-free pork and are more reluctant to trade infected animals. Public awareness is therefore essential to promote consumption of uninfected meat [79,87–89], but it is often lacking in developing countries. Lastly, development of sanitation as proposed by the IRCOD/European Nations program in Mahajanga city should have a great impact on controlling the dissemination of *T. solium* eggs in the environment.

#### *Promoting good practice pig farming*

Hygiene and good practice in pig farming, limiting free-ranging pigs, and improving biosafety measures are fundamental to control cysticercosis [19,90]. The primary issue concerns free-ranging pigs, which feed from

uncontrolled sources. The challenge is to determine how to control this practice without eliminating smallholder pig farming in rural areas. Anthropological studies and on-farm experiments in animal nutrition may help in proposing balanced diets for pigs while at the same time fitting the local constraints such as prices or taboos, feed requirements for animals, and availability of local feeds (such as crop byproducts or local fish meals) [38]. However, neither improvement in farming practices nor investments in pig housing will be observed if no incentives or direct benefit for farmers is promoted [91]. The price of the meat must be the first driving force.

#### Treatment and vaccination of pigs

For the control of cysticercosis, the World Health Organization has proposed a stepwise approach including chemotherapy of infected pigs [92]. Oxfendazole has been reported to be highly effective against porcine cysticercosis, with a single dose at 30 mg/kg body weight [93]. Twelve weeks after treatment, meat appeared clear, and only minuscule scars remained; however, dead cysts can take up to 26 weeks to clear from the meat [62]. Moreover, even at week 4 after treatment some viable cysticerci can be found in meat [94]. Studies conducted on residual drug in meat suggest that a withdrawal time of 17 days post-treatment must be established before meat can be delivered for human consumption [95]. Systematic treatment with oxfendazole either at the age of 4 months or at 9 months was found to be efficient to induce a significant reduction in the risk of *T. solium* cysticercosis [96]. Other treatments were tested: ivermectin was found inefficient [97], whereas albendazole associated with praziquantel or albendazole alone significantly decreased numbers of viable cysts in muscles and in the brain [98]. This strategy of treatment was tested in the field to evaluate efficacy of reducing incidence of the disease. A single dose of 5 mg of praziquantel given to eliminate intestinal taeniasis in humans, and two rounds of oxfendazole (30 mg/kg) administered to all pigs was effective in decreasing infection pressure but did not result in elimination of parasite transmission [99]. To date, there is still a need for standardized guidelines for evaluating the efficacy of anthelmintics against porcine cysticercosis [92].

Another approach is to develop a protective vaccine against invasion (reviewed in [100]). Several candidates and vectors are under investigation, but few challenge trials have been conducted. The S3Pvac vaccine using *Taenia crassiceps*-derived antigens was found effective against porcine *T. solium* cysticercosis [101]. Two recombinant oncosphere antigens were developed: (i) the TSOL16 antigen was found to be able to induce high levels of immunity in pigs against a challenge infection with *T. solium* [102] and (ii) the combined TSOL16/18 vaccine induced a detectable, specific anti-TSOL18 antibody response [103]. *Salmonella typhimurium* has also been trialed as a vector for TSOL18 with a good immune response in pigs [104].

#### Adding value to cyst-free meat

If meat inspection is a difficult and poorly sensitive method of control, detection of infected, live pigs by veterinary technicians or animal health workers should be promoted

(Box 2). Owing to the loss of income, villagers are aware of cysticercosis and ask for treatment of pigs via a single dose of oxfendazole [98]. In the same line, vaccination of pigs with recombinant antigens could also be a promising approach proposed to villagers [9,105]. However, the detection of cysticercosis by a rapid test, available at the farm gate, might be the simplest asset in autocontrol of the quality of the meat by producers themselves. It might pave the way to certification of herds and, consequently, it might reinforce farmers in their negotiation capacities with traders. Economic sustainability of any control program is the key element to achieve its goal [79]. Improving the value chain may be preferred as it will provide a better income for the smallhold pig farmers and local stakeholders. Based on the promotion of confidence among the players of the value chain, that is, certification of cysticercosis-free pig herds and quality-driven production, the marketing system might be a promising strategy to control cysticercosis in developing countries [106]. For a long-term, self-sustained strategy, detection and treatment of infected swine sustained by financial incentives for farmers will thus be encouraged. Conducted for all the pigs of a village at the same time, meat inspection, control during slaughtering [86], and traceability of the meat along the value chain will become elements in the quality control procedure [79,87–89] and of certification of the whole swine herd of a village. In parallel, a national broadcast media strategy would be a major asset to raise concern among Malagasy consumers and encourage support for this process [107].

#### Concluding remarks

Control of cysticercosis is a challenging issue in which elimination of taeniasis was supposed to be the key factor. No top-down approach based solely on control of meat or carcasses at slaughterhouses was found efficient to control pork cysticercosis. Pitfalls are numerous, but we propose an integrated approach based on the commitment of stakeholders in the pork meat value chain that may sustain a long-term strategy for meat quality improvement. The key step will be to define the status of animals living directly in villages. However, further work is needed to develop rapid tests usable at the farm gate to detect infected animals. This will aid certification of cysticercosis-free farms in order to provide safe meat for local demand. Socioeconomic and technical studies might also be necessary to define a legal framework to organize a quality assurance process at the village level, which will sustain confidence between economic partners guaranteeing quality meat for consumers.

#### References

- García, H.H. *et al.* (2003) *Taenia solium* cysticercosis. *Lancet* 362, 547–556
- Nozais, J.P. (1998) Parasitic diseases and fecal hazards: diseases due to helminths. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 91, 416–422
- Kozan, E. *et al.* (2005) Prevalence of helminth eggs on raw vegetables used for salads. *Food Control* 16, 239–242
- García, H.H. and Del Brutto, O.H. (2003) Imaging findings in neurocysticercosis. *Acta Trop.* 87, 71–78
- Secka, A. *et al.* (2011) Old focus of cysticercosis in a Senegalese village revisited after half a century. *Acta Trop.* 119, 199–202
- Michelet, L. *et al.* (2010) The pig tapeworm *Taenia solium*, the cause of cysticercosis: biogeographic (temporal and spacial) origins in Madagascar. *Mol. Phylogenet. Evol.* 55, 744–750



- 7 Robertson, L.J. *et al.* (2013) Have foodborne parasites finally become a global concern? *Trends Parasitol.* 29, 101–103
- 8 Torgerson, P.R. and Macpherson, C.N.L. (2011) The socioeconomic burden of parasitic zoonoses: global trends. *Vet. Parasitol.* 182, 79–95
- 9 Dorny, P. *et al.* (2009) Emerging food-borne parasites. *Vet. Parasitol.* 163, 196–206
- 10 Zammarchi, L. *et al.* (2013) Epidemiology and management of cysticercosis and *Taenia solium* taeniasis in Europe, systematic review 1990–2011. *PLoS ONE* 8, e69537
- 11 Carabin, H. *et al.* (2011) Clinical manifestations associated with neurocysticercosis: a systematic review. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 5, e1152
- 12 Quet, F. *et al.* (2010) Meta-analysis of the association between cysticercosis and epilepsy in Africa. *Epilepsia* 51, 830–837
- 13 Andriantseho, L.M. *et al.* (2008) Cerebral cysticercosis in Madagascar. Proposal of a diagnostic algorithm. *Med. Trop.* 68, 640–642
- 14 Andriantimahavandy, A.R.V. *et al.* (2003) The current epidemiological situation of cysticercosis in Madagascar. *Arch. Inst. Pasteur Madagascar* 69, 46–51
- 15 Direction des Services Vétérinaires de Madagascar (2012) Situations zoonosaires de Madagascar de 2001 à 2011, Ministère de l'Élevage
- 16 Acha, P.N. and Szyfres, B., eds (2005) In *Parasitoses. Zoonoses et Maladies Transmissibles Communes à l'Homme et aux Animaux* (Vol. III), pp. 166–176, OIE
- 17 Rasamoelina Andriamanivo, H. (2006) Contribution à l'étude de l'épidémiologie de la peste porcine africaine dans la zone d'Arivonimamo, à Madagascar. In *Mémoire CEAV-PARC*. Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
- 18 Madec, F. *et al.* (2010) *Good Practices for Biosecurity in the Pig Sector – Issues and Options in Developing and Transition Countries*, FAO
- 19 Copado, F. *et al.* (2004) The behaviour of free ranging pigs in the Mexican tropics and its relationships with human faeces consumption. *Appl. Anim. Behav. Sci.* 88, 243–252
- 20 Lekule, F.P. and Kyvsgaard, N.C. (2003) Improving pig husbandry in tropical resource-poor communities and its potential to reduce risk of porcine cysticercosis. *Acta Trop.* 87, 111–117
- 21 Thomas, L. *et al.* (2013) The spatial ecology of free-ranging domestic pigs (*Sus scrofa*) in western Kenya. *BMC Vet. Res.* 9, 46
- 22 Mafojane, N.A. *et al.* (2003) The current status of neurocysticercosis in Eastern and Southern Africa. *Acta Trop.* 87, 25–33
- 23 Phiri, I.K. *et al.* (2003) The emergence of *Taenia solium* cysticercosis in Eastern and Southern Africa as a serious agricultural problem and public health risk. *Acta Trop.* 87, 13–23
- 24 Thompson, R.C.A. and Conlan, J.V. (2011) Emerging issues and parasite zoonoses in the SE Asian and Australasian region. *Vet. Parasitol.* 181, 69–73
- 25 Raghava, M.V. *et al.* (2010) Detecting spatial clusters of *Taenia solium* infections in a rural block in South India. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 104, 601–612
- 26 Ngowi, H.A. *et al.* (2010) Spatial clustering of porcine cysticercosis in Mbulu district, Northern Tanzania. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 4, e652
- 27 Carabin, H. *et al.* (2005) Methods for assessing the burden of parasitic zoonoses: echinococcosis and cysticercosis. *Trends Parasitol.* 21, 327–333
- 28 Ganaba, R. *et al.* (2011) Factors associated with the prevalence of circulating antigens to porcine cysticercosis in three villages of Burkina Faso. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 5, e927
- 29 Praet, N. *et al.* (2009) The disease burden of *Taenia solium* cysticercosis in Cameroon. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 3, e406
- 30 Ilse, B. *et al.* (1990) A study on the survival of *Taenia saginata* eggs on soil in Denmark. *Acta Vet. Scand.* 31, 153–158
- 31 Storey, G.W. (1987) Survival of tapeworm eggs, free and in proglottids, during simulated sewage treatment processes. *Water Res.* 21, 199–203
- 32 Storey, G.W. and Phillips, R.A. (1985) The survival of parasite eggs throughout the soil profile. *Parasitology* 91, 585–590
- 33 Wachira, T.M. *et al.* (1991) Release and survival of *Echinococcus* eggs in different environments in Turkana, and their possible impact on the incidence of hydatidosis in man and livestock. *J. Helminthol.* 65, 55–61
- 34 Flisser, A. (2006) Where are the tapeworms? *Parasitol. Int.* 55 (Suppl.), S117–S120
- 35 Franco, S. (2007) *Epidémiologie de la Peste Porcine Africaine dans la Région du Lac Alaotra (Madagascar: Etude des Facteurs de Risque et Estimation de la Prévalence)*, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
- 36 Humbert, C. (2006) Etude épidémiologique de la peste porcine africaine dans la région de Marovoay (Madagascar) Etude de la filière porcine selon une approche participative et étude de prévalence. In *Mémoire CEAV-PARC*. Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
- 37 Widdowson, M.A. *et al.* (2000) Investigation of risk factors for porcine *Taenia solium* cysticercosis: a multiple regression analysis of a cross-sectional study in the Yucatan Peninsula, Mexico. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 94, 620–624
- 38 Jones, J.P.G. *et al.* (2008) The importance of taboos and social norms to conservation in Madagascar. *Conserv. Biol.* 22, 976–986
- 39 Mukaratirwa, S. and Lekule, F. (2008) Medical and veterinary doctors, social scientists and agricultural researchers meet to carry forward the fight against cysticercosis, a neglected and fatal disease of the poor. *J. S. Afr. Vet. Assoc.* 79, 2
- 40 Ravaomanana, J. *et al.* (2011) Assessment of interactions between African swine fever virus, bushpigs (*Potamochoerus larvatus*), *Ornithodoros* ticks and domestic pigs in north-western Madagascar. *Transbound. Emerg. Dis.* 58, 247–254
- 41 van Wyk, I.C. and Boomker, J. (2011) Parasites of South African wildlife. XIX. The prevalence of helminths in some common antelopes, warthogs and a bushpig in the Limpopo province, South Africa. *Onderstepoort J. Vet. Res.* 78, 11
- 42 Blomstrom, A-L. *et al.* (2012) Viral metagenomic analysis of bushpigs (*Potamochoerus larvatus*) in Uganda identifies novel variants of Porcine parvovirus 4 and Torque teno sus virus 1 and 2. *Virology* 9, 192
- 43 Andriantimahavandy, A. *et al.* (2003) Situation épidémiologique actuelle de la cysticercose à Madagascar. *Arch. Inst. Pasteur Madagascar* 69, 46–51
- 44 Andrianarisoa, A.C.F. *et al.* (2007) Madagascar: la situation sanitaire dans la grande île au début du XXème siècle. *Med. Trop.* 67, 19–22
- 45 Raobijaona, H. and Rakotoarimanitra, W. (2000) La cysticercose chez l'enfant en milieu hospitalier: à propos de 28 cas observés à l'Hôpital des enfants Antananarivo – Madagascar. *Médecine Afr. Noire* 47, 2
- 46 MINSAN (2005) *Programme de Lutte Contre la Cysticercose: Politique Nationale de Lutte Contre la Cysticercose*, Ministère de la Santé et du Planning Familial
- 47 Sciuotto, E. *et al.* (2003) Familial clustering of *Taenia solium* cysticercosis in the rural pigs of Mexico: hints of genetic determinants in innate and acquired resistance to infection. *Vet. Parasitol.* 116, 223–229
- 48 Morales, J. *et al.* (2008) Spatial distribution of *Taenia solium* porcine cysticercosis within a rural area of Mexico. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2, e284
- 49 Kelvin, E.A. *et al.* (2012) The association of living conditions and lifestyle factors with burden of cysts among neurocysticercosis patients in Ecuador. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 106, 763–769
- 50 Cabaret, J. *et al.* (2002) The use of urban sewage sludge on pastures: the cysticercosis threat. *Vet. Res.* 33, 575–597
- 51 Uga, S. *et al.* (2009) Parasite egg contamination of vegetables from a suburban market in Hanoi, Vietnam. *Nepal Med. Coll. J.* 11, 75–78
- 52 Praet, N. *et al.* (2010) *Taenia solium* cysticercosis in the Democratic Republic of Congo: how does pork trade affect the transmission of the parasite? *PLoS Negl. Trop. Dis.* 4, e817
- 53 Lescano, A.G. *et al.* (2009) *Taenia solium* cysticercosis hotspots surrounding tapeworm carriers: Clustering on human seroprevalence but not on seizures. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 3, e371
- 54 Praet, N. *et al.* (2013) Bayesian modelling to estimate the test characteristics of coprology, coproantigen ELISA and a novel real-time PCR for the diagnosis of taeniasis. *Trop. Med. Int. Health* 18, 608–614
- 55 Santamaria, E. *et al.* (2002) The experimental infection of pigs with different numbers of *Taenia solium* eggs: immune response and efficiency of establishment. *J. Parasitol.* 88, 69–73
- 56 Del Brutto, O.H. *et al.* (2001) Proposed diagnostic criteria for neurocysticercosis. *Neurology* 57, 177–183
- 57 Tejado, L.de A. *et al.* (2012) Psychiatric manifestations of neurocysticercosis in paediatric patients. *BMJ Case Rep.* 2012, pii: bcr0320102840

- 58 Del Brutto, O.H. *et al.* (1992) Epilepsy due to neurocysticercosis: analysis of 203 patients. *Neurology* 42, 389
- 59 Garcia, H.H. *et al.* (1993) Cysticercosis as a major cause of epilepsy in Peru. *Lancet* 341, 197–200
- 60 Nash, T.E. *et al.* (2008) Perilesional brain oedema and seizure activity in patients with calcified neurocysticercosis: a prospective cohort and nested case–control study. *Lancet Neurol.* 7, 1099–1105
- 61 Deckers, N. *et al.* (2008) Serological responses in porcine cysticercosis: a link with the parasitological outcome of infection. *Int. J. Parasitol.* 38, 1191–1198
- 62 Sikasunge, C.S. *et al.* (2008) *Taenia solium* porcine cysticercosis: viability of cysticerci and persistency of antibodies and cysticercal antigens after treatment with oxfendazole. *Vet. Parasitol.* 158, 57–66
- 63 Garcia, H.H. *et al.* (2012) Neurocysticercosis: is serology useful in the absence of brain imaging? *Trop. Med. Int. Health* 17, 1014–1018
- 64 Gabriël, S. *et al.* (2012) Added value of antigen ELISA in the diagnosis of neurocysticercosis in resource poor settings. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 6, e1851
- 65 Lerner, A. *et al.* (2012) Imaging of neurocysticercosis. *Neuroimaging Clin. N. Am.* 22, 659–676
- 66 Haag, K.L. *et al.* (2008) Taeniid history, natural selection and antigenic diversity: evolutionary theory meets helminthology. *Trends Parasitol.* 24, 96–102
- 67 Fan, P.C. *et al.* (1995) Morphological description of *Taenia saginata asiatica* (Cyclophyllidae: Taeniidae) from man in Asia. *J. Helminthol.* 69, 299–303
- 68 Galán-Puchades, M.T. and Fuentes, M.V. (2008) *Taenia asiatica* and pig cysticercosis. *Vet. Parasitol.* 157, 160–161
- 69 Galán-Puchades, M.T. and Fuentes, M.V. (2000) Human cysticercosis and larval tropism of *Taenia asiatica*. *Parasitol. Today* 16, 174
- 70 Jeon, H.-K. and Eom, K.S. (2009) Immunoblot patterns of *Taenia asiatica* Taeniasis. *Korean J. Parasitol.* 47, 73–77
- 71 Jeon, H.-K. and Eom, K.S. (2013) Molecular approaches to *Taenia asiatica*. *Korean J. Parasitol.* 51, 1–8
- 72 Jeon, H.-K. *et al.* (2009) Differential diagnosis of *Taenia asiatica* using multiplex PCR. *Exp. Parasitol.* 121, 151–156
- 73 Ito, A. *et al.* (2003) Multiple genotypes of *Taenia solium* – ramifications for diagnosis, treatment and control. *Acta Trop.* 87, 95–101
- 74 Gilman, R.H. *et al.* (2012) Prevention and control of *Taenia solium* taeniasis/cysticercosis in Peru. *Pathog. Glob. Health* 106, 312–318
- 75 Ministère de la Santé (1994) La cysticercose à Madagascar: recherche d'un consensus. *Arch. Inst. Pasteur Madagascar* 61, 10–13
- 76 Grill, J. *et al.* (1996) La neurocysticercose: particularités pédiatriques. *Arch. Pédiatr.* 3, 360–368
- 77 Lammie, P.J. *et al.* (2006) A blueprint for success: integration of neglected tropical disease control programmes. *Trends Parasitol.* 22, 313–321
- 78 Rushton, J. (ed.) (2011) *A Value Chain Approach to Animal Disease Risk Management*, Food and Agriculture Organisation
- 79 Gonzalez, A.E. *et al.* (2002) Use of a simulation model to evaluate control programmes against *Taenia solium* cysticercosis. In *Taenia solium Cysticercosis* (Prabhakar, G.S.A.S., ed.), pp. 437–448, CAB International
- 80 Allan, J.C. *et al.* (1997) Mass chemotherapy for intestinal *Taenia solium* infection: effect on prevalence in humans and pigs. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 91, 595–598
- 81 Diaz Camacho, S.P. *et al.* (1991) Epidemiologic study and control of *Taenia solium* infections with Praziquantel in a rural village of Mexico. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 45, 522–531
- 82 Peniche-Cardena, A. *et al.* (2002) Chemotherapy of porcine cysticercosis with albendazole sulphoxide. *Vet. Parasitol.* 108, 63–73
- 83 Laxminarayan, R. *et al.* (2006) Advancement of global health: key messages from the Disease Control Priorities Project. *Lancet* 367, 1193–1208
- 84 Boussard, M. *et al.* (2012) Prévention et traitement de la cysticercose. *J. Anti-infect.* 14, 143–150
- 85 Deckers, N. and Dorny, P. (2010) Immunodiagnosis of *Taenia solium* taeniasis/cysticercosis. *Trends Parasitol.* 26, 137–144
- 86 Joshi, D.D. *et al.* (2003) Improving meat inspection and control in resource-poor communities: the Nepal example. *Acta Trop.* 87, 119–127
- 87 Perry, B.D. and Randolph, T.F. (1999) Improving the assessment of the economic impact of parasitic diseases and of their control in production animals. *Vet. Parasitol.* 84, 145–168
- 88 Roberts, M.G. (1994) Modelling of parasitic populations: cestodes. *Vet. Parasitol.* 54, 145–160
- 89 Smith, G. (1997) The economics of parasite control: obstacles to creating reliable models. *Vet. Parasitol.* 72, 437–449
- 90 Murrell, K.D. *et al.* (2005) *WHO/FAO/OIE Guidelines for the Surveillance, Prevention and Control of Taeniasis/Cysticercosis*, FAO, OIE, WHO
- 91 Drucker, A.G. *et al.* (2006) Identification and quantification of subsidies relevant to the production of local and imported pig breeds in Vietnam. *Trop. Anim. Health Prod.* 38, 305–322
- 92 Mkupasi, E.M. *et al.* (2013) Efficacy and safety of anthelmintics tested against *Taenia solium* cysticercosis in pigs. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 7, e2200
- 93 Gonzalez, A.E. *et al.* (1997) Treatment of porcine cysticercosis with oxfendazole: a dose–response trial. *Vet. Rec.* 141, 420–422
- 94 Gonzalez, A.E. *et al.* (1998) Time–response curve of oxfendazole in the treatment of swine cysticercosis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 59, 832–836
- 95 Moreno, L. *et al.* (2012) A high oxfendazole dose to control porcine cysticercosis: pharmacokinetics and tissue residue profiles. *Food Chem. Toxicol.* 50, 3819–3825
- 96 Pondja, A. *et al.* (2012) Use of oxfendazole to control porcine cysticercosis in a high-endemic area of Mozambique. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 6, e1651
- 97 Mkupasi, E.M. *et al.* (2013) Efficacy of ivermectin and oxfendazole against *Taenia solium* cysticercosis and other parasitoses in naturally infected pigs. *Acta Trop.* 128, 48–53
- 98 Gonzalez, A.E. *et al.* (2012) Efficacy of diverse antiparasitic treatments for cysticercosis in the pig model. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 87, 292–296
- 99 Garcia, H.H. *et al.* (2006) Combined human and porcine mass chemotherapy for the control of *T. solium*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 74, 850–855
- 100 Lightowlers, M.W. (2010) Eradication of *Taenia solium* cysticercosis: a role for vaccination of pigs. *Int. J. Parasit.* 40, 1183–1192
- 101 Sciutto, E. *et al.* (2013) Development of the S3Pvac vaccine against porcine *Taenia solium* cysticercosis: a historical review. *J. Parasitol.* 99, 686–692
- 102 Gauci, C.G. *et al.* (2012) Protection of pigs against *Taenia solium* cysticercosis by immunization with novel recombinant antigens. *Vaccine* 30, 3824–3828
- 103 Jayashi, C.M. *et al.* (2012) Characterisation of antibody responses in pigs induced by recombinant oncosphere antigens from *Taenia solium*. *Vaccine* 30, 7475–7480
- 104 Ding, J. *et al.* (2013) Immune responses to a recombinant attenuated *Salmonella typhimurium* strain expressing a *Taenia solium* oncosphere antigen TSOL18. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 36, 17–23
- 105 Lightowlers, M.W. (2003) Vaccines for prevention of cysticercosis. *Acta Trop.* 87, 129–135
- 106 Conteh, L. *et al.* (2010) Socioeconomic aspects of neglected tropical diseases. *Lancet* 375, 239–247
- 107 Verbeke, W. (2001) The emerging role of traceability and information in demand-oriented livestock production. *Outlook Agric.* 30, 249–255
- 108 FAOSTAT Statistics Division (2010) *Technical Data*, FAO (<http://faostat.fao.org/site/573/DesktopDefault.aspx?PageID=573#ancor>)
- 109 MAEP (2007) *Recensement de l'Agriculture, Campagne 2004–2005 (Tome IV), Cheptel Animal*, Ministère de l'Agriculture, de l'Elevage et de la Pêche Madagascar
- 110 Geerts, S. *et al.* (2010) Porcine cysticercosis and risk factors in the Gambia and Senegal. *J. Parasitol. Res.* 2010, Article ID 823892
- 111 Schulz, T. and Randrianaivo, E.M. (1998) *Filières et Marchés du Porc d'Antananarivo: Pratiques Sociales et Economiques des Bouchers et Autres Collecteurs de la Capitale*, Maison du Petit Elevage
- 112 Temmam, S. *et al.* (2013) High prevalence of hepatitis E in humans and pigs and evidence of genotype-3 virus in swine, Madagascar. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 88, 329–338
- 113 Sato, M.O. *et al.* (2003) Evaluation of tongue inspection and serology for diagnosis of *Taenia solium* cysticercosis in swine: usefulness of ELISA using purified glycoproteins and recombinant antigen. *Vet. Parasitol.* 111, 309–322

- 114 Dorny, P. *et al.* (2004) A Bayesian approach for estimating values for prevalence and diagnostic test characteristics of porcine cysticercosis. *Int. J. Parasitol.* 34, 569–576
- 115 Sciutto, E. *et al.* (1998) Limitations of current diagnostic procedures for the diagnosis of *Taenia solium* cysticercosis in rural pigs. *Vet. Parasitol.* 79, 299–313
- 116 Singh, A.K. *et al.* (2013) Evaluation of ELISA, neck muscle, tongue and eyelid examinations for the diagnosis of swine cysticercosis in a highly endemic area of north India. *Exp. Parasitol.* 134, 313–317
- 117 Dorny, P. *et al.* (2003) Immunodiagnostic tools for human and porcine cysticercosis. *Acta Trop.* 87, 79–86
- 118 Dorny, P. *et al.* (2000) Sero-epidemiological study of *Taenia saginata* cysticercosis in Belgian cattle. *Vet. Parasitol.* 88, 43–49
- 119 Nguekam, A. *et al.* (2003) Kinetics of circulating antigens in pigs experimentally infected with *Taenia solium* eggs. *Vet. Parasitol.* 111, 323–332
- 120 van Doorn, H.R. *et al.* (2007) Specific cross-reactivity in sera from cystic echinococcosis patients in an enzyme-linked immunoelectrotransfer blot for cysticercosis diagnostics. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 101, 948–950
- 121 Peralta, R.H.S. *et al.* (2002) Evaluation of an antigen from *Taenia crassiceps* cysticercus for the serodiagnosis of neurocysticercosis. *Acta Trop.* 83, 159–168
- 122 Dournon, N. *et al.* (2012) Seroconversion of neurocysticercosis occurring after anti-helminthic treatment. *J. Travel Med.* 19, 383–386
- 123 Ramahefarisoa, R.M. *et al.* (2010) Comparison of ELISA and PCR assays for the diagnosis of porcine cysticercosis. *Vet. Parasitol.* 173, 336–339
- 124 Recensement de l'Agriculture (RA) (2007) *Campagne 2004–2005 (Tome IV), Cheptel Animal*, Ministère de l'Agriculture, de l'Elevage et de la Pêche Madagascar

## Conclusion de la Première Partie

Il est reconnu que le contrôle de la cysticercose doit se baser sur des actions de santé publique pour stopper la transmission, d'une part en supprimant la contamination humaine et d'autre part, en organisant la surveillance sanitaire des porcs (Mukaratirwa & Lekule, 2008, Gweba *et al.*, 2010). L'homme porteur de *tania* dans sa forme adulte est le seul transmetteur de la cysticercose que ce soit à l'homme ou au porc. Les mesures doivent donc inclure i) la lutte contre le péril fécal (éducation sanitaire, amélioration des systèmes de latrines...) ii) l'amélioration de la filière porcine (élevage en claustration, amélioration de l'alimentation, prophylaxie, hygiène et biosécurité, inspection des viandes) et iii) la réduction du réservoir de parasites (chez l'homme et chez le porc). Malgré la simplicité apparente de ces propositions, la mise en œuvre de ces mesures est souvent difficile et leur efficacité réduite. La réduction du réservoir de parasite adulte est ainsi difficile à obtenir et le coût-efficacité de cette mesure est difficile à évaluer. La sensibilisation à la salubrité alimentaire des producteurs et des consommateurs de viande de porc, est sans doute un levier important pour la lutte contre la cysticercose, passant par des encouragements économiques (Jayashi *et al.*, 2012, Mwanjali *et al.*, 2013).

Le contrôle de la cysticercose est donc en apparence simple, avec comme principe premier de séparer les porcs et les hommes. Pourtant, l'endémie est présente pratiquement partout dans les pays en développement et même en Europe de l'Est, en Asie ou en Amérique latine. L'enjeu est donc de trouver les leviers pour obtenir un contrôle de l'affection, considérant que la divagation des animaux est le facteur de risque majeur. Les législations sanitaires sont en apparence pratiquement partout conformes aux recommandations internationales. Leur application est néanmoins entravée par un manque chronique de ressources en financement et/ou de formation.

En ce qui concerne le volet humain, l'identification des porteurs de *ténias* est difficile, non pas que les techniques diagnostiques soient absentes, mais parce que leur nombre reste réduit, même en zone d'endémie, et ils ne constituent pas un groupe homogène facilement identifiable. Les stratégies globales ciblant soit les enfants, dans le cadre de la lutte contre les géohelminthes, soit la population générale dans celui de la lutte contre la schistosomiase sont les seules actions actuellement menées à large échelle. Ces stratégies impactent le portage de *ténias*, mais nécessitent des financements récurrents importants. L'amélioration de l'hygiène ou de l'éducation pour la santé a un impact évident sur la transmission. Mais, là encore, les moyens financiers conditionnent la mise en œuvre des « bonnes résolutions ».





# **DEUXIEME PARTIE**

Vers une meilleure compréhension de  
l'épidémiologie de la cysticercose porcine  
à Madagascar



# DEUXIEME PARTIE

## Vers une meilleure compréhension de l'épidémiologie de la cysticercose porcine à Madagascar

La cysticercose humaine est une parasitose cosmopolite. Elle est endémique dans de nombreux pays et particulièrement dans les pays en développement où est pratiqué l'élevage extensif du porc : Asie du Sud-Est, Chine, sous-continent indien, Amérique centrale et du Sud, Afrique subsaharienne et pourtour de l'océan Indien. En Asie, *T. asiatica* a longtemps été confondu avec *T. solium*, modifiant ainsi les aires de répartition. Deux facteurs épidémiologiques majeurs peuvent expliquer la fréquence de la neurocysticercose : la promiscuité homme-porc, notamment dans les régions d'élevage de porcs qui favorisent la téniasse et la cysticercose porcine, et le péril fécal, lié à un défaut de mesures d'hygiène individuelle et collective, exposant la population à un contact avec les œufs de *T. solium*, comme par exemple les mères se contaminant avec les enfants. L'auto-infestation peut se voir également par défaut d'hygiène, notamment chez les enfants.

L'OMS estime à 50 millions le nombre d'épileptiques dans le monde dont 80% dans les pays en voie de développement (prévalence de 4-13/1000 en Afrique subsaharienne (Edwards *et al.*, 2008, Winkler *et al.*, 2009). La contribution de la neurocysticercose (NCC) à ces épilepsies est estimée à 30% des cas (Ndimubanzi *et al.*, 2010), soit une estimation entre 2.56-8.30 millions de NCC (Winkler, 2013) pour 50 000 morts par an (Prasad *et al.*, 2008, García *et al.*, 2003).

En Europe, seule la péninsule ibérique semble encore endémique de téniasse (8, 18). Mais des cas importés sont rapportés dans presque tous les pays européens (Europe de l'Est, Allemagne, Portugal, Espagne, France, Italie). Cependant, peu d'informations sont disponibles à ce jour sur le complexe téniasse/cysticercose faute de système de notification obligatoire. Le réseau CYSTINET ([www.cystinet.com](http://www.cystinet.com)), recueille ces données sur l'ensemble de l'Europe et devrait combler ce manque prochainement. Suite à la mondialisation et aux échanges internationaux, les cas notifiés de cysticercose augmentent actuellement. Ces cas peuvent être autochtones car les touristes et les migrants provenant des pays endémiques, porteurs sains de *tænia*s, disséminent l'agent pathogène.

En Asie, le complexe téniasse/cysticercose est également négligé par les autorités et les données restent parcellaires. Les descriptions de cas de patients atteints de cysticercose provenant d'Inde, de Chine, d'Indonésie, de Thaïlande, Corée, Taiwan, et du Népal témoignent de la répartition large de la maladie. Dans cette zone géographique, la prévalence de la cysticercose porcine varie de 0,9 à 32,5 % et la cysticercose humaine serait responsable de 3 à 13 % des épilepsies. Une étude coprologique en Indonésie a montré une prévalence de téniasse de 0,8 à 23 %, alors qu'au Népal une prévalence étonnamment élevée de téniasse de 50 % a été signalée chez des agriculteurs pratiquant l'élevage de porc. Cette forte prévalence dans certaines communautés d'Asie est due à

un grave défaut d'hygiène, aux pratiques d'élevage ancestrales du cochon, ou parfois à des coutumes alimentaires inhabituelles telles que la consommation de viande de porc crue.

En Amérique latine, la maladie constitue aussi un grave problème de santé publique (Torgerson & Macpherson, 2011, Gilman *et al.*, 2012). Les groupes de recherche et les programmes nationaux sont très actifs sur la cysticercose porcine ou humaine, ce qui a permis d'obtenir des données pour presque tous les pays. Le risque de téniasis et de cysticercose est très élevé avec des variations locales. La prévalence de la cysticercose porcine varie de 4 à 61% et celle de la cysticercose humaine de 3,7 à 22,6 %. La plupart des cas de cysticercose humaine déclarée aux Etats-Unis sont des cas importés des pays sud-américains bien que le nombre de cas autochtones augmente maintenant aux USA (DeGiorgio *et al.*, 2005, Wallin & Kurtzke, 2004). La prévalence de personnes porteuses du ténia adulte est généralement estimée à 1% de la population totale en zone d'endémie : de 0,2 et 1,3 % au Mexique, 2,6 % au Guatemala, Honduras et Pérou (Flisser, 2006, Sarti *et al.*, 1994). Le portage est associé aux cas de cysticercose (Lescano *et al.*, 2009).

En Afrique, le téniasis/cysticercose est un problème ré-émergent de santé publique (Ganaba *et al.*, 2011, Noormahomed *et al.*, 2003, Thomas *et al.*, 2013) dû à l'augmentation de la consommation de viandes malgré un élevage porcin qui reste majoritairement traditionnel. En Côte d'Ivoire par exemple, les élevages modernes ne concernent que 10-20 % du cheptel. En Afrique orientale et australe, ou encore à Madagascar la prévalence de la cysticercose chez les porcs est estimée entre 20 et 40 % (Ganaba *et al.*, 2011, Mafojane *et al.*, 2003, Andriantsimahavandy *et al.*, 2003). Cette forte prévalence s'accompagne d'une prévalence élevée de téniasis. Cependant, les données sur le téniasis sont souvent anciennes, faute de programme de surveillance. Chez l'homme, la NCC et la téniasis sont sous-évaluées de par le déficit en équipement d'imagerie médicale et en laboratoires d'analyse, et à l'absence d'enregistrement des cas. Pour les porcs, les informations sanitaires sont également très parcellaires, l'essentiel de l'abattage se faisant en dehors des circuits officiels (Porphyre *et al.*, 2015, Porphyre *et al.*, 2016, Madec *et al.*, 2010).

Les trois articles suivants cherchent donc à estimer la prévalence de la cysticercose porcine à Madagascar. Le premier estime la prévalence nationale à partir d'échantillons biologiques prélevés dans les quatre abattoirs principaux de la capitale malgache et testés sérologiquement. Le deuxième est une étude observationnelle en abattoir, résultat d'un suivi de 12 mois concernant plus de 40 000 carcasses examinées dans deux abattoirs d'Antananarivo. Le troisième est une synthèse de trois études transversales portant sur la cysticercose porcine qui ont été menées entre 2010 et 2013 dans une région d'élevage proche d'Antananarivo, la capitale de Madagascar (Andriamanana, 2013, Randrianarison, 2015, Tahina, 2015) dans le but d'estimer la séroprévalence vis-à-vis de la cysticercose porcine dans les élevages fermés et d'identifier les facteurs de risques associés.

Article 2

***Taenia Solium* porcine cysticercosis in Madagascar: comparison of immuno-diagnostic techniques and estimation of the burden in pork carcasses traded in Antananarivo city**

V. Porphyre, M. Betson, Y. Mboussou, N.J. Zafindraibe, H. Rabezanahary, H. Andriamanivo, S. Costard, D. Pfeiffer, A. Michault

Veterinary Parasitology 2016. 219:77-83

DOI 10.1016/j.vetpar.2015.08.027





# *Taenia solium* porcine cysticercosis in Madagascar: Comparison of immuno-diagnostic techniques and estimation of the prevalence in pork carcasses traded in Antananarivo city

V. Porphyre<sup>a,\*</sup>, M. Betson<sup>b,1</sup>, H. Rabezanahary<sup>c,f</sup>, Y. Mboussou<sup>c</sup>, N.J. Zafindraibe<sup>c</sup>, H. Rasamoelina-Andriamanivo<sup>d</sup>, S. Costard<sup>b,e</sup>, D.U Pfeiffer<sup>b</sup>, A. Michault<sup>c</sup>

<sup>a</sup> CIRAD: Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement, UMR112 SELMET, F-97410 Saint Pierre, La Réunion, France

<sup>b</sup> Dept. of Production and Population Health, Royal Veterinary College, North Mymms, Hatfield, Herts AL9 7TA, UK

<sup>c</sup> CHU de La Réunion—Groupe Hospitalier Sud Réunion, F-9744 Saint Pierre, La Réunion, France

<sup>d</sup> FOFIFA-DRZV, Antananarivo, Madagascar

<sup>e</sup> EpiX Analytics, 1643 Spruce Street, Boulder, CO 80302, USA

<sup>f</sup> FOFIFA, Department of Veterinary and Husbandry Research, Ministry of Agriculture, Antananarivo, Madagascar

## ARTICLE INFO

### Article history:

Received 21 November 2014

Received in revised form 19 August 2015

Accepted 22 August 2015

### Keywords:

*Taenia solium*

Cysticercosis

Immunodiagnostic

Enzyme-linked immunoelectrotransfer blot

ELISA

pigs

Madagascar

## ABSTRACT

*Taenia solium* cysticercosis was reported in official veterinary and medical statistics to be highly prevalent in pigs and humans in Madagascar, but few estimates are available for pigs. This study aimed to estimate the seroprevalence of porcine cysticercosis among pigs slaughtered in Antananarivo abattoirs. Firstly, the diagnostic performance of two antigen-ELISA techniques (B158B60 Ag-ELISA and HP10 Ag-ELISA) and an immunoblotting method were compared with meat inspection procedures on a sample of pigs suspected to be infected with (group 1;  $n = 250$ ) or free of (group 2;  $n = 250$ ) *T. solium* based on direct veterinary inspection in Madagascar. Sensitivity and specificity of the antigen ELISAs were then estimated using a Bayesian approach for detection of porcine cysticercosis in the absence of a gold standard. Then, a third set of pig sera (group 3,  $n = 250$ ) was randomly collected in Antananarivo slaughterhouses and tested to estimate the overall prevalence of *T. solium* contamination in pork meat traded in Antananarivo.

The antigen ELISAs showed a high sensitivity ( $>84\%$ ), but the B158B60 Ag-ELISA appeared to be more specific than the HP10 Ag-ELISA (model 1: 95% vs 74%; model 2: 87% vs 71%). The overall prevalence of porcine cysticercosis in Antananarivo slaughterhouses was estimated at 2.3% (95% credibility interval [95%CrI]: 0.09–9.1%) to 2.6% (95%CrI: 0.1–10.3%) depending on the model and priors used. Since the sample used in this study is not representative of the national pig population, village-based surveys and longitudinal monitoring at slaughter are needed to better estimate the overall prevalence, geographical patterns and main risk factors for *T. solium* contamination, in order to improve control policies.

© 2015 Elsevier B.V. All rights reserved.

## 1. Introduction

*Taenia solium* cysticercosis is a neglected parasitic disease involving humans and pigs and is endemic in developing countries where pigs roam freely and scavenge human feces around villages

(Torgerson, 2013). *T. solium* cysticercosis was reported to be highly prevalent in humans and pigs in Madagascar, with seroprevalences of cysticercosis in humans ranging from 7% to 21% in the 1990s and 7% to 48% in pigs (Andriantimahavandy et al., 1997, 2003; Michelet et al., 2010; Rasamoelina-Andriamanivo et al., 2013; Ribot and Coulanges, 1988). Cysticercosis has been described in other islands in the Indian Ocean, in particular in La Réunion during the 1990s (Michault et al., 1990, 1989).

Treatment of cysticercosis in humans is problematic, as the subsequent inflammatory response can be harmful for the patient. To reduce the need for treatment, prophylaxis should be improved through mass screening, treatment of adult-worm carriers and control of cysticercosis in pigs (Boussard et al., 2012). For this reason, continuous efforts are being made to develop rapid and

\* Corresponding author. Fax: +33 262 262 49 92 95.

E-mail addresses: [vincent.porphyre@cirad.fr](mailto:vincent.porphyre@cirad.fr) (V. Porphyre), [mbetson@rvc.ac.uk](mailto:mbetson@rvc.ac.uk) (M. Betson), [hents2000@yahoo.fr](mailto:hents2000@yahoo.fr) (H. Rabezanahary), [yoanmb@gmail.com](mailto:yoanmb@gmail.com) (Y. Mboussou), [juliemail\\_21@yahoo.fr](mailto:juliemail_21@yahoo.fr) (N.J. Zafindraibe), [harena23@yahoo.fr](mailto:harena23@yahoo.fr) (H. Rasamoelina-Andriamanivo), [scostard@EpiXAnalytics.com](mailto:scostard@EpiXAnalytics.com) (S. Costard), [pfeiffer@rvc.ac.uk](mailto:pfeiffer@rvc.ac.uk) (D.U Pfeiffer), [alain.michault@chu-reunion.fr](mailto:alain.michault@chu-reunion.fr) (A. Michault).

<sup>1</sup> Current address: School of Veterinary Medicine, University of Surrey, Guildford GU2 7XH, UK.

efficient diagnostic tests, and evaluations of the performance of laboratory techniques for the detection of *T. solium* in humans are regularly reported (Carod et al., 2012; Deckers and Dorny, 2010; Hernández et al., 2000; Hubert et al., 1999; Prasad et al., 2008; Simac et al., 1995; Villota et al., 2003). Several methods have been previously described to detect antibodies to *T. solium* infections in humans and in pigs, such as radioimmunoassay, hemagglutination, the complement fixation test, dipstick assay, latex agglutination, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and immunoblot techniques (Deckers and Dorny, 2010). These assays measure exposure to the parasite. In contrast, the ELISAs which have been developed to detect parasite antigens (Ag) circulating in the host demonstrate the presence of the living parasite. Such Ag-ELISAs have also been trialed in both humans and pigs (Deckers and Dorny, 2010; Rodriguez et al., 2012; Sciutto et al., 1998a).

In developing countries, the routine diagnosis of porcine cysticercosis in pigs is based (i) for live animals on lingual palpation that is efficient only when moderate to heavy infection occurs in individual animals (da Silva et al., 2012; Phiri et al., 2006), and (ii) for carcasses on visual postmortem and incisional examination during veterinary inspection at abattoirs. Although several of the laboratory diagnostic techniques described above have been used to estimate the prevalence of the zoonotic *T. solium* cysts in pigs, the interpretation of test results can be difficult, especially in detecting cysticercosis in pigs with low levels of cysts (Dorny et al., 2004; Krecek et al., 2008, 2012; Ramahefarisoa et al., 2010; Sciutto et al., 1998b).

In the present study, we aimed to determine the diagnostic performance of different tests for detection of porcine cysticercosis in the absence of a gold standard and to estimate the prevalence of cysticercosis in pigs slaughtered in Antananarivo, Madagascar.

## 2. Materials and methods

### 2.1. Serum sample collection

From April to December 2010, blood was collected from pigs in the four main slaughterhouses in Antananarivo city, the capital of Madagascar, namely Ampasika, Ankadindratombo, Anosipatrana, and Anosizato. Information regarding sampling date, slaughterhouse, region of origin, breed, sex and age was recorded for each animal. Blood samples were taken at the bleeding post by official veterinary officers. Blood was sampled from the jugular vein directly into plain BD Vacutainer® tubes and allowed to clot at 4 °C. Serum was obtained by centrifugation (1000 g for 10 min), dispensed into 2 ml aliquots, stored in labeled vials and kept at –80 °C until shipped on dry ice for testing.

A total of 750 blood samples were collected from pigs raised in 11 different regions (out of a total 22) in Madagascar. Samples were split into three groups: group 1 samples ( $n=250$ ) came from animals considered to be infected based on visual inspection, group 2 ( $n=250$ ) consisted of samples from animals considered free from infection based on absence of lesions on visual inspection, and group 3 consisted of blood samples ( $n=250$ ) randomly collected from slaughtered pigs in November and December 2010.

### 2.2. Examination of pigs

The *T. solium* cysticercosis status of carcasses was determined by an extensive visual postmortem and incisional examination according to the local meat inspection regulations (Phiri et al., 2006, 2002). Heart, masseters, diaphragm, and tongue were visually examined. Long and parallel incisions were made in external and internal masseter muscles. The tongue was palpated and a lon-

gitudinal incision was made at the base of the tongue to check for cysts. The heart was cut open to detect cysts in the septum (Boa et al., 2002). No information was recorded about the number of larvae in muscles and the cysticerci stages, i.e. viable or degenerated, were not registered. The location of cysticerci lesions were recorded for animals considered to be in group 1.

### 2.3. Serological tests

Sera in groups 1 and 2 were analysed using three serological tests. Enzyme-linked immunoelectrotransfer blot (EITB) analysis was carried out using the cysticercosis Western Blot Kit (LDBio Diagnostics, Lyon, France) according to the manufacturer's instructions. This test was considered positive if the pig serum detected at least two specific bands. Two different Ag-ELISAs were also used. The first was the Cysticercosis Ag-ELISA (ApDia Ltd., Turnhout, Belgium), which makes use of the B158C11A10 and B60H8A4 monoclonal antibodies to detect circulating antigens released by viable cysticerci (Brandt et al., 1992; Draelants et al., 1995). The assay was carried out according to the manufacturer's instructions, the optical density (OD) was read at 450 nm and the Ag index was calculated as described. The cut-offs recommended by the manufacturer were used, where an Ag index less than 0.8 was considered a negative result, an Ag index greater than 1.3 was classified as a positive result and values in between were considered "doubtful". The manufacturer reports a sensitivity of 100% and a specificity of 99.6% in diagnosis of porcine cysticercosis, but no references are provided to support this claim. The second Ag-ELISA detects an antigen from the metacestode stage of *T. solium* using the HP10 monoclonal antibody (Harrison et al., 1989), and was carried out according to the method described by Sciutto et al. (1998a).

In this case an OD greater than 0.177 was considered a positive result, an OD less than 0.129 was classified as a negative result and ODs in between were considered "doubtful results". HP10 Ag-ELISA was also used to screen the group 3 sera. All ELISAs were performed once and all positive samples were retested to confirm results.

### 2.4. Statistical methods

As a first step the diagnostic performance of the three immunodiagnostic tests was determined using carcass visual and incisional examination as the "gold standard". In addition, receiver operator characteristic (ROC) curve analysis was performed. The statistical analysis was carried out in R v3.0.3 (R development core team, 2011) using the caret and pROC packages.

However, carcass inspection is not a true gold standard for validation of diagnostic tests for porcine cysticercosis unless complete carcass dissection and enumeration of cysts is carried out, which is rarely logistically and economically feasible. Thus, a Bayesian approach (Markov chain Monte Carlo [MCMC] simulation with Gibbs sampling) was adopted to estimate test sensitivity and specificity in the absence of a gold standard (Berkvens et al., 2006; Branscum et al., 2005). To maximise the number of samples with complete test results, EITB results were excluded from the analysis. Data from groups 1 and 2 on carcass inspection and the two Ag-ELISAs were included in the analysis ( $n=117$ ). Doubtful results were excluded from the dataset. As both ELISAs detect circulating parasite antigens, an assumption of conditional dependence between these two tests was made and two co-variance parameters were included in the model (Branscum et al., 2005). In contrast, carcass inspection was assumed to be conditionally independent of both ELISAs due to a biologically different outcome being measured (i.e. visible pathology rather than antigen). An initial model was constructed which included prior information about sensitivities and specificities of the three tests. The BetaBuster software (Johnson and Chun-Lung, 2010) was employed to calculate beta ( $\alpha$ ,



**Table 1**

Values of priors and corresponding beta distributions used to estimate the performance of three diagnostic tests for cysticercosis in pigs.

Diagnostic test	Parameter	Mode <sup>a</sup>	2.5th–7.5th percentile range	Beta ( $\alpha, \beta$ ) prior distribution	Source of prior probabilities
Carcass inspection	Se	0.221	0.137, 0.337	15.24, 51.18	Dorny et al. (2004)
	Sp	1.000	0.895, 0.999	33.28, 1.00	Dorny et al. (2004)
HP10	Se	0.704	0.494, 0.851	16.73, 7.61	Krecek et al. (2011)
Ag-ELISA	Sp	0.661	0.408, 9.845	10.88, 6.07	Krecek et al. (2011)
B158B60	Se	0.867	0.575, 0.964	10.95, 2.53	Dorny et al. (2004)
Ag-ELISA (Model 1)	Sp	0.947	0.890, 0.975	111.96, 7.21	Dorny et al. (2004)
B158B60	Se	0.633	0.438, 0.792	17.00, 10.28	Krecek et al. (2011)
Ag-ELISA (Model 2)	Sp	0.870	0.765, 0.932	55.56, 9.15	Krecek et al. (2011)

<sup>a</sup> Most likely value for parameter.

$\beta$ ) distributions based on published estimates (see Table 1). Two models (Models 1 and 2) were run using two sets of priors for the sensitivity and specificity of B158B60 Ag-ELISA, based on two different studies conducted in Africa (Dorny et al., 2004; Krecek et al., 2011). The priors for the other diagnostic tests were the same in the two models.

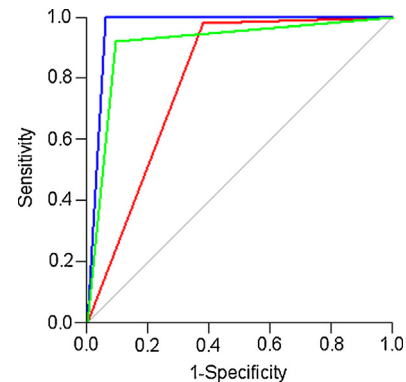
The Bayesian models were run using the WinBUGS software (v14) (Lunn et al., 2000). An initial burn-in of 5000 iterations was discarded, and followed by 50,000 further iterations. The median and 95% credibility intervals of the posterior distributions of the parameters of interest were obtained using MCMC with Gibbs sampling. Model convergence was assessed by running five chains simultaneously and visually inspecting time-series plots for each parameter. Models were validated by comparing the number of parameters estimated by the model (pD) and the Deviance Information Criterion (DIC) values calculated in the posterior mean of the multinomial probabilities and in the posterior mean of the parameters of the model (Berkvens et al., 2006). After running the initial models, a sensitivity analysis was carried out by replacing the informative priors with non-informative priors or partially informative priors. In the latter case, prior beta distributions were substituted with uniform ( $a, b$ ) distributions. The two parameters,  $a$  and  $b$ , which are the minimum and maximum values of the random variable, were defined according tests and models:  $a = 0.5, b = 1$  for HP10 Ag-ELISA sensitivity, B158B60 Ag-ELISA sensitivity (Model 1) and specificity and carcass inspection specificity;  $a = 0.4, b = 0.9$  for HP10 Ag-ELISA specificity and B158B60 Ag-ELISA sensitivity (Model 2);  $a = 0, b = 0.5$  for sensitivity of carcass inspection.

The true prevalence of porcine cysticercosis in pork carcasses slaughtered and retailed in Antananarivo was then estimated using a Bayesian approach based on the apparent prevalence determined through testing of sera from the group 3 pigs with the HP10 Ag-ELISA (McV. Messam et al., 2008). The sensitivity and specificity estimates for the HP10 Ag-ELISA from Models 1 and 2 were used to generate informative Beta priors. Models were run in WinBUGS as described above and median values and 95% credibility intervals for the true prevalence were estimated.

### 3. Results

Diagnostic test results for pigs which were deemed positive and negative for cysticercosis based on carcass visual and incisional examination are summarized in Table 2. In group 1, carcasses, cysticerci lesions were observed in limbs (100%), pork shoulder (49.6%), masseter (12.4%), tongue (39.6%), heart and pericardium (5.2%), as predilection sites. Cysticerci were reported in only one location (limbs) in 30.4% ( $n = 76$ ) of pigs in group 1.

EITB results were obtained for 108 pigs (64 in group 1 and 44 in group 2), B158B60 Ag-ELISA results for 145 pigs (128 in group 1 and 17 in group 2) and HP10 Ag-ELISA results for 288 pigs (159



**Fig. 1.** ROC plot for EITB (green line), HP10 Ag-ELISA (red line) and B158B60 Ag-ELISA (blue line) for detection of porcine cysticercosis using carcass inspection as the reference standard. The grey line indicates the ROC curve for an uninformative test (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.).

in group 1, and 129 in group 2). HP10 Ag-ELISA results were also obtained for 175 pigs in group 3 (Table 2).

When diagnostic performance was assessed using visual and incisional examination of carcass as the “gold standard”, all three immunodiagnostic tests showed a high sensitivity (>90%). However, the HP10 Ag-ELISA was less specific than EITB and B158B60 Ag-ELISA (see Table 3). When ROC curve analysis was carried out, the area under the curve (AUC) was 0.916 for the EITB, 0.971 for the B158B60 Ag-ELISA, but 0.802 for the HP10 Ag-ELISA. The ROC plots are shown in Fig. 1.

Of the 117 pigs for which complete results were available for three diagnostic tests (carcass visual and incisional examination, B158B60 Ag-ELISA and HP10 Ag-ELISA), there was full agreement between all three tests in 111 cases (94.8%). The cross-classified results of the three tests are presented in Table 4. This dataset was used to estimate the sensitivity and specificity of the three diagnostic tests using Bayesian analysis. The results are summarized in Table 5. Similar estimates of diagnostic test performance were generated by the two models based on different prior distributions for the sensitivity and specificity of B158B60 Ag-ELISA. The median estimates of sensitivity and specificity for the B158B60 Ag-ELISA were somewhat higher for model 1 than for model 2. The B158B60 Ag-ELISA was the most sensitive test overall and also showed a high specificity. Visual inspection was very highly specific but showed a lower sensitivity, whereas the HP10 Ag-ELISA was the least specific of the three tests.

When sensitivity analysis was carried out using non-informative or partially informative priors, all median estimates of test sensitivity and specificity fell within 8% of the original values, except for the specificity of the HP10 Ag-ELISA in Model 1, which increased by 12% with a non-informative prior, and the sensitivity

**Table 2**  
Summary of samples tested and diagnostic assay results.

	Group 1 (33) <sup>a</sup>		Group 2 (21)		Group 3 (21)	
	N	(%) (95% CI) <sup>b</sup>	N	(%) (95% CI)	N	(%) (95% CI)
Carcass inspection	250	100	250	0	0	–
EITB	64	92.1 (82.7–97.4)	44	9.1 (2.5–21.7)	0	–
HP10 Ag-ELISA	158	98.1 (94.5–99.6)	122	37.7 (29.1–46.9)	175	10.9 (6.7–16.4)
B158B60 Ag-ELISA	127	100 (97.1–100)	17	5.9 (0.1–28.7)	0	–

<sup>a</sup> Number of different production areas from which sampled pigs originated.

<sup>b</sup> 95% confidence interval.

**Table 3**  
Summary of performance of three diagnostic tests for cysticercosis in pigs using visual and incisional examination of carcasses as the “gold standard”.

	Sensitivity(%) (95% CI) <sup>a</sup>	Specificity(%) (95% CI)	PPV <sup>b</sup> (%) (95% CI)	NPV <sup>c</sup> (%) (95% CI)	AUC <sup>d</sup> (95% CI)
EITB	92.2	90.9	93.7	88.9	0.916
(n = 108)	(82.7–97.4)	(78.3–97.5)	(84.5–98.2)	(75.9–96.3)	(0.861–0.970)
HP10 Ag-ELISA	98.1	62.3	77.1	96.2	0.802
(n = 180)	(94.6–99.6)	(53.1–70.9)	(70.7–82.7)	(89.3–99.2)	(0.758–0.847)
B158B60 Ag-ELISA	100	94.1	99.2	100	0.971
(n = 144)	(97.1–100)	(71.3–99.9)	(95.7–100.0)	(79.4–100)	(0.912–1)

<sup>a</sup> 95% Confidence interval.

<sup>b</sup> Positive predictive value.

<sup>c</sup> Negative predictive value.

<sup>d</sup> Area under the curve.

**Table 4**  
Cross-classified results of three diagnostic tests.

No. of samples (n = 117)	Tests		
	HP10 Ag-ELISA	B158B60 Ag-ELISA	Carcass inspection
98	+	+	+
0	+	–	+
0	+	+	–
2	+	–	–
3	–	+	+
0	–	–	+
1	–	+	–
13	–	–	–

**Table 5**  
Estimates of the sensitivity and the specificity of the three diagnostics tests included in the Bayesian analysis.

Diagnostic test	Parameter	Model 1 Median (95% CrI) <sup>a</sup>	Model 2 Median (95% CrI)
Carcass inspection	Se	0.684 (0.611–0.752)	0.669 (0.593–0.739)
	Sp	0.983 (0.913–0.999)	0.981 (0.903–0.999)
HP10 Ag-ELISA	Se	0.895 (0.823–0.942)	0.841 (0.766–0.906)
	Sp	0.743 (0.566–0.876)	0.711 (0.503–0.866)
B158B60 Ag-ELISA	Se	0.957 (0.890–0.992)	0.869 (0.796–0.927)
	Sp	0.946 (0.898–0.977)	0.874 (0.785–0.938)

<sup>a</sup> Median of the posterior distribution and 95% credibility interval.

of the B158B60 Ag-ELISA in Model 2, which increased by 12% with a non-informative prior. The sensitivity of the visual and incisional inspection of carcasses increased by 46% with a non-informative prior and decreased by 22–26% with a partially informative prior.

Of the 175 pigs in group 3 tested with the HP10 Ag-ELISA, 19 were positive. Based on this result and the estimates of the diagnostic performance of this ELISA reported above, the prevalence of porcine cysticercosis was estimated as 2.3% (95% credibility interval [CrI]: 0.09–9.1%) if results from Model 1 were used to generate priors, and 2.6% (CrI: 0.1–10.3%) if results from Model 2 were used to generate priors.

#### 4. Discussion

The aim of this study was to evaluate the performance of different diagnostic tests for porcine cysticercosis in Madagascar using samples collected from pigs upon slaughter and to estimate the prevalence of porcine cysticercosis among pigs slaughtered in

Antananarivo, Madagascar. Since there can be variation in performance of diagnostic tests in different locations and populations, it is important to validate tests in the area in which they will be used (Deckers and Dorny, 2010).

The diagnosis of porcine cysticercosis remains challenging. The gold standard of detailed carcass dissection and cyst enumeration is time-consuming, expensive and requires skilled personnel, and so was not logistically feasible for this study. A Bayesian approach was thus adopted to estimate the sensitivity and specificity of diagnostic tests in the absence of a gold standard, as has been carried out for porcine cysticercosis in Zambia and South Africa (Dorny et al., 2004; Krecek et al., 2008).

Both Ag-ELISAs compared in this study were highly sensitive in diagnosis of porcine cysticercosis but the B158B60 Ag-ELISA was more specific than the HP10 Ag-ELISA, probably due to the fact that the tests use different monoclonal antibodies, which likely target different circulating antigens or epitopes.

Serological test results should be interpreted carefully considering possible cross-reactions with other parasites. Recently concerns have been raised about the specificity of Ag-ELISA and EITB for diagnosis of porcine cysticercosis. Gavidia et al. (2013) and Jayashi et al. (2014) found that pigs from endemic areas that were EITB positive had no cysts upon necropsy. Similar results were reported by Devleeschauwer et al. (2013) using the B158B60 Ag-ELISA: in sentinel pigs that tested Ag-ELISA positive, no *T. solium* cysts could be found in the carcass. It is well-documented that infection with *T. hydatigena* causes false positives in B158B60 Ag-ELISA (Dorny et al., 2004), however other potential sources of false positive reactions in Ag-ELISAs in pigs have not been investigated (for example exposure to *T. saginata* or to the eggs of other taeniid cestodes). There is very little information on how much *T. hydatigena* exists in Madagascar. As some areas of the country have a serious problem with both household and feral dogs (Ratsitorahina et al., 2009), there is a possibility that *T. hydatigena* or *Echinococcus* spp. are circulating between dogs and pigs. However, the meat inspection noted the presence of no other parasites apart from *T. solium* cysts. In addition, when carcass inspection was used as a reference standard, the EITB assay and the B158B60 Ag-ELISA were found to be highly specific for detection of porcine cysticercosis (specificities of 90.9% and 94.1%, respectively), suggesting that for these assays cross-reactivity with other parasites is not a major concern in this setting.

In the current Bayesian analysis, carcass inspection was found to be highly specific in diagnosis of porcine cysticercosis, consistent with previous reports (Dorny et al., 2004; Phiri et al., 2006). However, the sensitivity of this method was also surprisingly high in comparison with earlier estimates, which were in the order of 20% (Dorny et al., 2004). This suggests that the inspection was carried out more thoroughly in this study than in previous surveys, thus increasing the likelihood of detecting cysts. However, no information was recorded on cyst numbers or whether the pigs were considered heavily, medium or light infections, which is known to be related to the sensitivity of meat inspection and serological tests (Sciutto et al., 1998b).

There are limitations to the estimates of diagnostic performance obtained during this study.

Due to laboratory and field constraints, not all samples were systematically analysed with all three laboratory-based diagnostic tests, consequently the sample size for the Bayesian analysis was small ( $n = 117$ ) and only 17 “negative” (by carcass inspection) samples were included, providing a potential further source of bias. The results of the sensitivity analysis fell within 8% of the original model results when partially informative priors were used and within 12% of the model results when non-informative priors were used. This suggests that the prior distributions employed were appropriate for the analysis. The one exception to this was the sensitivity of carcass inspection which showed a dramatic change when partially informative or non-informative priors were employed, indicating that the prior distribution very strongly influenced the posterior estimate of this parameter. The models each contained seven degrees of freedom (seven independent data cells) and were used to estimate nine parameters (sensitivity and specificity for each test, “prevalence” and two co-variance parameters). Thus, they were not “identifiable”, meaning that there were insufficient data to estimate the parameters of interest, unless prior information was included (Branscum et al., 2005). A possible explanation for the results of the sensitivity analysis is that the prior estimate of the sensitivity of carcass inspection was too low, perhaps because the inspection was conducted more carefully in this study than in previous surveys. Thus the actual estimate of the sensitivity of carcass inspection in this setting may actually be higher than reported here.

The prevalence of porcine cysticercosis estimated here is slightly higher than the official prevalence of 0.5–1% reported for Madagascar for the 2008–2012 period, which was based on visual inspection

of carcasses in urban (Rasamoelina-Andriamanivo et al., 2013). Madagascar is considered to be a hotspot for human taeniasis and pig cysticercosis is often reported in local abattoirs and markets (Rasamoelina-Andriamanivo et al., 2013). Since the majority of pigs in Madagascar are not slaughtered at abattoirs, but rather in villages or at home, we could not estimate the overall prevalence of *T. solium* in pig population at country level; indeed, the samples in this study were not representative of the national pig population in Madagascar, but representative of the commercial pigs slaughtered during a short period of time in Antananarivo city for urban consumers only. Moreover, traders use lingual palpation to detect heavily infected animals at rural live pig markets. Although the efficacy of such control, and, in consequence, the prevalence of infected pigs at urban market, may be influenced by fluctuations in demand for pork through the year, it is likely that the most “healthy” pigs are sent for slaughter at abattoirs (Praet et al., 2010). Thus, abattoir-based surveys may underestimate the prevalence of porcine cysticercosis.

Recent village-based surveys in other African countries revealed porcine cysticercosis prevalence as high as 41% (Assana et al., 2010; Eshitera et al., 2012; Ganaba et al., 2011; Komba et al., 2013; Ngowi et al., 2010; Pondja et al., 2010; Praet et al., 2010). Thus, village-based studies may be necessary to gain a better understanding of the overall burden of porcine cysticercosis in Madagascar.

Results from the assessment of diagnostic tests performance reported here suggest that the B158B60 Ag-ELISA would be the most appropriate laboratory-based diagnostic for such surveys. However, Ag-ELISA tests techniques remain challenging for farm-based testing as they require laboratories and trained staff. Detection of cysts through lingual palpation, the method which is used most widely in developing countries due to its simplicity and low cost, is notoriously insensitive for detecting low-intensity infections in individual animals (Phiri et al., 2006). Thus there is an urgent need for the development of simple, sensitive and inexpensive point-of-care tests which do not require additional equipment and can be deployed on-farm by farmers and animal health workers to inform treatment and control decisions on the ground.

In conclusion, our results provide a first laboratory-based description of the burden of cysticercosis in pigs slaughtered in Antananarivo city in Madagascar, indicating an apparent low percentage of pork carcasses contaminated with *T. solium* cysts at urban market level. To better define appropriate surveillance and control measures for cysticercosis in Madagascar several questions need to be investigated in further studies, including: (i) what is the prevalence of porcine cysticercosis in different Malagasy regions? (ii) What are the main risk factors for infection in farms? (iii) What is the seasonal variation in disease burden? (iv) How much understanding of the disease exists in rural communities? (v) How acceptable would potential new control measures be in rural communities?

## Conflict of interest

Authors declare that they have no conflicts of interest relating to this paper.

## Acknowledgements

We are extremely grateful to the technical staff of the FOFIFA-DRZV, and especially Mr Samuel Rakotonindrina for his invaluable work in the pig slaughterhouses. We thank Denis Limonne, LDBio Diagnostic, for his involvement in the EITB analysis. We are grateful to Raf Berghmans, Advanced Practical Diagnostics NV (ApDia Ltd.) for providing the Ag-ELISA kit material. Equally, we warmly thank Dr Michael Parkhouse for his technical assistance regard-

ing the HP10 Ag-ELISA method. The main financial support was provided by the Wellcome Trust, the Regional Council of La Réunion, the European Regional Development Fund (ERDF) and French Government through the QualiREG research network in the Indian Ocean ([www.qualireg.org](http://www.qualireg.org)).

## References

- Andriantsimahavandy, A., Lesbordes, J.L., Rasoaharimalala, B., Peghini, M., Rabarijaona, L., Roux, J., Boisier, P., 1997. Neurocysticercosis: a major aetiological factor of late-onset epilepsy in Madagascar. *Trop. Med. Int. Health* 2, 741–746.
- Andriantsimahavandy, A., Ravaoalimalala, V.E., Rajaonarison, P., Ravoniarimbinina, P., Rakotondrazaka, M., Raharilaza, N., Rakotoarivelo, D., Ratsitorahina, M., Rabarijaona, L.P., Ramarokoto, C.E., Leutscher, P., Migliani, R., 2003. Situation épidémiologique actuelle de la cysticercose à Madagascar. *Arch. Inst. Pasteur. Madagascar* 69, 46–51.
- Assana, E., Amadou, F., Thys, E., Lightowers, M.W., Zoli, A.P., Dorny, P., Geerts, S., 2010. Pig-farming systems and porcine cysticercosis in the north of Cameroon. *J. Helminthol.* 84, 441–446.
- Berkvens, D., Speybroeck, N., Praet, N., Adel, A., Lesaffre, E., 2006. Estimating disease prevalence in a bayesian framework using probabilistic constraints. *Epidemiology* 17, 145–153.
- Boa, M.E., Kassuku, A.A., Willingham, I.I., A.L., Keyyu, J.D., Phiri, I.K., Nansen, P., 2002. Distribution and density of cysticerci of *Taenia solium* by muscle groups and organs in naturally infected local finished pigs in Tanzania. *Vet. Parasitol.* 106, 155–164.
- Boussard, M., Millon, L., Grenouillet, F., Jambou, R., 2012. Prevention and treatment of cysticercosis. *J. Anti-Infect.* 14, 143–150.
- Brandt, J.R.A., Geerts, S., Deken, R.D., Kumar, V., Ceulemans, F., Brijis, L., Falla, N., 1992. A monoclonal antibody-based ELISA for the detection of circulating excretory–secretory antigens in *Taenia saginata* cysticercosis. *Int. J. Parasit.* 22, 471–477.
- Branscum, A.J., Gardner, I.A., Johnson, W.O., 2005. Estimation of diagnostic-test sensitivity and specificity through Bayesian modeling. *Prev. Vet. Med.* 68, 145–163.
- Carod, J.F., Randrianarison, M., Razafimahefa, J., Ramahefarisoa, R.M., Rakotondrazaka, M., Debruyne, M., Dautigny, M., Cazal, P., Andrianseho, M.L., Charles, E.R., 2012. Evaluation of the performance of 5 commercialized enzyme immunoassays for the detection of *Taenia solium* antibodies and for the diagnosis of neurocysticercosis. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 72, 85–89.
- da Silva, M.R.M., Uyehara, C.N.S., Silva, F.H., Espindola, N.M., Poletti, M.D., Vaz, A.J., Meirelles, F.V., Maia, A.A.M., 2012. Cysticercosis in experimentally and naturally infected pigs: parasitological and immunological diagnosis. *Pesq. Vet. Bras.* 32, 297–302.
- Deckers, N., Dorny, P., 2010. Immunodiagnosis of *Taenia solium* taeniosis/cysticercosis. *Trends Parasitol.* 26, 137–144.
- Devleeschauwer, B., Aryal, A., Tharmalingam, J., Joshi, D.D., Rijal, S., Speybroeck, N., Gabriël, S., Victor, B., Dorny, P., 2013. Complexities in using sentinel pigs to study *Taenia solium* transmission dynamics under field conditions. *Vet. Parasitol.* 193, 172–178.
- Dorny, P., Phiri, I.K., Vercruysse, J., Gabriel, S., Willingham, I.I., A.L., Brandt, J., Victor, B., Speybroeck, N., Berkvens, D., 2004. A Bayesian approach for estimating values for prevalence and diagnostic test characteristics of porcine cysticercosis. *Int. J. Parasit.* 34, 569–576.
- Draelants, E., Brandt, J.R.A., Kumar, V., Geerts, S., 1995. Characterization of epitopes on excretory–secretory antigens of *Taenia saginata* metacystodes recognized by monoclonal antibodies with immunodiagnostic potential. *Parasit. Immunol.* 17, 119–126.
- Eshitera, E., Githigia, S., Kitale, P., Thomas, L., Fevre, E., Harrison, L., Mwihia, E., Otieno, R., Ojiambo, F., Maingi, N., 2012. Prevalence of porcine cysticercosis and associated risk factors in Homa Bay District, Kenya. *BMC Vet. Res.* 8, 234.
- Ganaba, R., Praet, N., Carabin, H., Millogo, A., Tarnagda, Z., Dorny, P., Hounton, S., Sow, A., Nitiéma, P., Cowan, L.D., 2011. Factors associated with the prevalence of circulating antigens to porcine cysticercosis in three villages of Burkina Faso. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 5, e927.
- Gavidia, C.M., Verastegui, M.R., Garcia, H.H., Lopez-Urbina, T., Tsang, V.C.W., Pan, W., Gilman, R.H., Gonzalez, A.E., the Cysticercosis Working Group in, P., 2013. Relationship between serum antibodies and *Taenia solium* larvae burden in pigs raised in field conditions. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 7, e2192.
- Harrison, L.J.S., Joshua, G.W.P., Wright, S.H., Parkhouse, R.M.E., 1989. Specific detection of circulating surface/secreted glycoproteins of viable cysticerci in *Taenia saginata* cysticercosis. *Parasit. Immunol.* 11, 351–370.
- Hernández, M., Beltrán, C., García, E., Fragosó, G., Gevorkian, G., Fleury, A., Parkhouse, M., Harrison, L., Sotelo, J., Scuitto, E., 2000. Cysticercosis: towards the design of a diagnostic kit based on synthetic peptides. *Immunol. Lett.* 71, 13–17.
- Hubert, K., Andriantsimahavandy, A., Michault, A., Frosch, M., Mühlischlegel, F.A., 1999. Serological diagnosis of human cysticercosis by use of recombinant antigens from *Taenia solium* cysticerci. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 6, 479–482.
- Jayashi, C.M., Gonzalez, A.E., Castillo Neyra, R., Rodriguez, S., Garcia, H.H., Lightowers, M.W., 2014. Validity of the Enzyme-linked Immuno-electrotransfer Blot (EITB) for naturally acquired porcine cysticercosis. *Vet. Parasitol.* 199, 42–49.
- Johnson, W., Chun-Lung, S., 2010. ePiR beta buster. URL: <http://252s-weblive.vet.unimelb.edu.au:3838/users/epi/beta.buster/> (accessed 14.08.14.).
- Komba, E.V.G., Kimbi, E.C., Ngowi, H.A., Kimera, S.I., Mlangwa, J.E., Lekule, F.P., Sikasunge, C.S., Willingham, I.I., A.L., Johansen, M.V., Thamsborg, S.M., 2013. Prevalence of porcine cysticercosis and associated risk factors in smallholder pig production systems in Mbeya region, southern highlands of Tanzania. *Vet. Parasitol.* 198, 284–291.
- Krecek, R., Michael, L., Schantz, P., Ntanjana, L., Smith, M., Dorny, P., Harrison, L., Grimm, F., Praet, N., Willingham, A., 2011. Corrigendum to Prevalence of *Taenia solium* cysticercosis in swine from a community-based study in 21 villages of the Eastern Cape Province, South Africa [Vet. Parasitol. 154 (2008) 38–47]. *Vet. Parasitol.* 183, 198–200.
- Krecek, R.C., Michael, L.M., Schantz, P.M., Ntanjana, L., Smith, M.F., Dorny, P., Harrison, L.J.S., Grimm, F., Praet, N., Willingham, I.I., A.L., 2008. Prevalence of *Taenia solium* cysticercosis in swine from a community-based study in 21 villages of the Eastern Cape Province, South Africa. *Vet. Parasitol.* 154, 38–47.
- Krecek, R.C., Mohammed, H., Michael, L.M., Schantz, P.M., Ntanjana, L., Morey, L., Werre, S.R., Willingham, A.L., III, 2012. Risk factors of porcine cysticercosis in the Eastern Cape Province, South Africa. *PLoS One* 7, e37718.
- Lunn, D.J., Thomas, A., Best, N., Spiegelhalter, D., 2000. WinBUGS—a bayesian modelling framework: concepts, structure, and extensibility. *Stat. Comput.* 10, 325–337.
- McV. Messam, L.L., Branscum, A.J., Collins, M.T., Gardner, I.A., 2008. Frequentist and Bayesian approaches to prevalence estimation using examples from Johnes disease. *Anim. Health Res. Rev.* 9, 1–23.
- Michault, A., Duval, G., Bertil, G., Folio, G., 1990. Sero-epidemiological study of cysticercosis in Reunion Island. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 83, 82–92.
- Michault, A., Leroy, D., Coubes, P., Laporte, J.P., Bertil, G., Mignard, C., 1989. Immunological diagnosis in the cerebrospinal fluid and serum in patients with evolutive cerebral cysticercosis by ELISA. *Trans. Zool. Soc. London* 37, 249–253.
- Michelet, L., Carod, J.-F., Rakotondrazaka, M., Ma, L., Gay, F., Dauga, C., 2010. The pig tapeworm *Taenia solium*, the cause of cysticercosis: biogeographic (temporal and spatial) origins in Madagascar. *Mol. Phylogenet. Evol.* 55, 744–750.
- Ngowi, H.A., Kassuku, A.A., Carabin, H., Mlangwa, J.E.D., Mlozi, M.R.S., Mbilinyi, B.P., Willingham, A.L., 2010. Spatial clustering of porcine cysticercosis in Mbulu district, Northern Tanzania. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 4, e652.
- Phiri, I.K., Dorny, P., Gabriel, S., Willingham, A.L., Sikasunge, C., Siziya, S., Vercruysse, J., 2006. Assessment of routine inspection methods for porcine cysticercosis in Zambian village pigs. *J. Helminthol.* 80, 69–72.
- Phiri, I.K., Dorny, P., Gabriel, S., Willingham, I.I., A.L., Speybroeck, N., Vercruysse, J., 2002. The prevalence of porcine cysticercosis in Eastern and Southern provinces of Zambia. *Vet. Parasitol.* 108, 31–39.
- Pondja, A., Neves, L., Mlangwa, J., Afonso, S., Fafetine, J., Willingham, A.L., Thamsborg, S.M., Johansen, M.V., 2010. Prevalence and risk factors of porcine cysticercosis in Angónia District, Mozambique. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 4, 594.
- Praet, N., Kanobana, K., Kabwe, C., Maketa, V., Lukanu, P., Lutumba, P., Polman, K., Matondo, P., Speybroeck, N., Dorny, P., Sumbui, J., 2010. *Taenia solium* cysticercosis in the Democratic Republic of Congo: how does pork trade affect the transmission of the parasite? *PLoS Negl. Trop. Dis.* 4, 817.
- Prasad, A., Gupta, R.K., Pradhan, S., Tripathi, M., Pandey, C.M., Prasad, K.N., 2008. What triggers seizures in neurocysticercosis? A MRI-based study in pig farming community from a district of North India. *Parasitol. Int.* 57, 6.
- Ratsitorahina, M., Rasambainarivo, J., Raharimanana, S., Rakotonandrasana, H., Andriamiarisoa, M.-P., Rakalomanana, F., Richard, V., 2009. Dog ecology and demography in Antananarivo 2007. *BMC Vet. Res.* 5, 21.
- R development core team, 2011. R: A Language and Environment for Statistical Computing. The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.
- Ramahefarisoa, R.M., Rakotondrazaka, M., Jambou, R., Carod, J.-F., 2010. Comparison of ELISA and PCR assays for the diagnosis of porcine cysticercosis. *Vet. Parasitol.* 173, 336–339.
- Rasamoelina-Andriamanivo, H., Porphyre, V., Jambou, R., 2013. Control of cysticercosis in Madagascar: beware of the pitfalls. *Trends Parasitol.* 29, 538–547.
- Ribot, J.J., Coulanges, P., 1988. Les zoonoses malgaches. *Revue Elev. Méd. vét. Pays trop.* 41, 9–22.
- Rodriguez, S., Wilkins, P., Dorny, P., 2012. Immunological and molecular diagnosis of cysticercosis. *Pathog. Glob. Health* 106, 286–298.
- Scuitto, E., Martínez, J.J., Villalobos, N.M., Hernández, M., José, M.V., Beltrán, C., Rodarte, F., Flores, I., Bobadilla, J.R., Fragosó, G., Parkhouse, M.E., Harrison, L.J.S., de Aluja, A.S., 1998a. Limitations of current diagnostic procedures for the diagnosis of *Taenia solium* cysticercosis in rural pigs. *Vet. Parasitol.* 79, 299–313.
- Scuitto, E., Hernández, M., García, G., de Aluja, A.S., Villalobos, A.N.M., Rodarte, L.F., Parkhouse, M., Harrison, L., 1998b. Diagnosis of porcine cysticercosis: a comparative study of serological tests for detection of circulating antibody and viable parasites. *Vet. Parasitol.* 78, 185–194.
- Simac, C., Michel, P., Andriantsimahavandy, A., Esterre, P., Michault, A., 1995. Use of enzyme-linked immunosorbent assay and enzyme-linked immunoelectrotransfer blot for the diagnosis and monitoring of neurocysticercosis. *Parasitol. Res.* 81, 132–136.
- Torgerson, P.R., 2013. One world health: socioeconomic burden and parasitic disease control priorities. *Vet. Parasitol.* 195, 223–232.

Villota, G.E., Gomez, D.I., Volcy, M., Franco, A.F., Cardona, E.A., Isaza, R., Sanzon, F., Teale, J.M., Restrepo, B.I., 2003. [Similar diagnostic performance for neurocysticercosis of three glycoprotein preparations from \*Taenia solium\* metacestodes](#). *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 68, 276–280.

**Alain Michault** (1950–2015) was a medical biologist working for the Centre Hospitalier Universitaire (CHU) at Saint Pierre, La Réunion. For about three decades he worked as the Head of the Groupe Hospitalier Sud Reunion laboratory and as

a valuable microbiologist and researcher, and was mentor for dozens of students. He dedicated his career to epidemiology of viral and parasitic diseases in Réunion island and South West Indian Ocean. Sadly, Alain passed away on August 2015 after months of courage fighting against cancer. The authors, colleagues and friends of Alain would like to convey their sympathy to his wife, Francine, and his family.





Article 3

**Spatio-temporal prevalence of porcine cysticercosis in Madagascar  
based on meat inspection**

Porphyre V.<sup>4</sup>, Rasamoelina-Andriamanivo H., Rakotoarimanana Andriatsilavina, Rasamoelina  
Enintsoa Ony, Bernard C., Jambou R., Cardinale E.

Parasites & Vectors 2015. 8:391, 1-8

DOI 10.1186/s13071-015-0975-2

---

<sup>4</sup> Porphyre V. and Rasamoelina-Andriamanivo H. are co-first authors





RESEARCH

Open Access



# Spatio-temporal prevalence of porcine cysticercosis in Madagascar based on meat inspection

Vincent Porphyre<sup>1\*†</sup>, Harentsoaniaina Rasamoelina-Andriamanivo<sup>2,3†</sup>, Andriatsilavina Rakotoarimanana<sup>3</sup>, Ony Rasamoelina<sup>3</sup>, Claire Bernard<sup>4,5</sup>, Ronan Jambou<sup>6</sup> and Eric Cardinale<sup>4,5</sup>

## Abstract

**Background:** *Taenia solium* cysticercosis is a parasitic meat-borne disease that is highly prevalent in pigs and humans in Africa, but the burden is vastly underestimated due to the lack of official control along the pork commodity chain, which hampers long-term control policies.

**Methods:** The apparent and corrected prevalences of *T. solium* cysticercosis were investigated in pork carcasses slaughtered and retailed in Antananarivo (Madagascar), thanks to a 12-month monitoring plan in two urban abattoirs.

**Results:** Overall apparent prevalence was estimated at 4.6 % [4.2 – 5.0 %]. The corrected overall prevalence defined as the estimated prevalence after accounting for the sensitivity of meat inspection was 21.03 % [19.18– 22.87 %]. Significant differences among geoclimatic regions were observed only for indigenous pigs, with an apparent prevalence estimated at 7.9 % [6.0 – 9.9 %] in the northern and western regions, 7.3 % [6.0 – 8.6 %] in the central region, and 6.2 % [4.7 – 7.8 %] in the southern region. In the central region, where both exotic and indigenous pigs were surveyed, indigenous pigs were 8.5 times [6.7 – 10.7] more likely to be infected than exotic improved pigs. Urban consumers were more likely to encounter cysticercosis in pork in the rainy season, which is a major at risk period, in particular in December. Differences between abattoirs were also identified.

**Conclusion:** Our results underline the need for improved surveillance and control programmes to limit *T. solium* cysticercosis in carcasses by introducing a risk-based meat inspection procedure that accounts for the origin and breed of the pigs, and the season.

**Keywords:** Cysticercosis, Pig, Epidemiology, Slaughterhouse, Meat inspection, Food safety, Madagascar

## Background

The pork tapeworm *Taenia solium* continues to be a major cause of epilepsy in Africa and represents a heavy burden for the pork value chain. After ingesting the parasite's eggs, pigs become infected and larvae form cysts in muscle tissue of the host (porcine cysticercosis); people who eat contaminated pork will then harbor an adult tapeworm in their intestine. At that stage, the tapeworm produces few or no symptoms (taeniasis), but when it expels its reproductive segments in human faeces, infective eggs are disseminated into the environment and/

or can contaminate human food. In this case, a person who ingests infective eggs can develop the human cysticercosis phase of the disease, which causes chronic headaches, meningitis, blindness, and even death when the tapeworm's larvae enter the brain and trigger severe epileptic seizures [1].

In Madagascar, some basic steps are still needed to assemble sufficient data to draw a clear picture of the taeniasis/cysticercosis complex. Human taeniasis is clearly underestimated but neurocysticercosis is frequently reported [2]. Studies carried out in Madagascar between 1994 and 1999 reported an antibody seroprevalence to human cysticercosis ranging from 7 % to 20 % [3] with the highest levels recorded in the central highlands and less than 10 % in coastal areas [4].

\* Correspondence: vincent.porphyre@cirad.fr

†Equal contributors

<sup>1</sup>CIRAD, UMR112 SELMET, Saint Pierre, La Réunion, France

Full list of author information is available at the end of the article

Pork contaminated by *T. solium* is expected to be highly prevalent due to the serious lack of sanitation infrastructure, to roaming pigs in villages, and/or to biosecurity breaches in pig farms [5], but the epidemiological situation is certainly underestimated. Official veterinary services reported an overall prevalence of porcine cysticercosis of around 0.5 to 1 % at the slaughterhouse [2], surprisingly suggesting that exposure by Malagasy consumers to infected meat could be low. Given the informal organization of the pig sector, estimating prevalence is a challenge, even though it is crucial to identify the geographical distribution of the parasite before planning control measures [6].

The aim of this study was to estimate the overall prevalence of *T. solium* cysticercosis in the swine population in the main pig production areas of Madagascar, and to investigate the main parameters associated with cysticercosis infection in pig carcasses in two urban abattoirs in Antananarivo, the capital.

## Methods

### Field data

A pilot surveillance system was implemented in the two main urban abattoirs among a total of five official slaughterhouses (comprising a total of 15 slaughtering slabs) located in Antananarivo (central Madagascar): the main slaughterhouse, Anosizato (Abattoir #1) had 11 registered slaughtering slabs, whereas Ankadinratombo (Abattoir #2) had only one. Each slaughterhouse was monitored daily over a period of 12 months from March 2013 to February 2014. Information was collected with the active participation of veterinary students from the Veterinary School (Antananarivo University), local veterinary officers, technicians in charge of official meat inspection and professionals in the pork value chain. In abattoir #1, an average of 172 pigs were recorded daily (for a total period of 346 days) by a veterinary student who benefited from the strong involvement of stakeholders: every day after the pigs were slaughtered and dressed, butchers and slaughterhouse workers gave each carcass a preliminary visual and incisional inspection, and informed our surveyor of the need for further examination when necessary. In abattoir #2, every day, a second veterinary student examined each animal slaughtered (daily average 23 animals) for a total period of 341 days. In both situations, the status of carcasses suspected of harboring cysticercosis was confirmed by incisional examination following the local meat inspection procedure [7, 8]. The heart, masseters, diaphragm, and tongue were examined by eye. Long parallel incisions were made in external and internal masseter muscles. The tongue was palpated and a longitudinal incision was made at the base of the tongue to look for cysts. The heart was cut open to detect cysts in the septum [9].

Information was recorded on the breed, day of slaughter, and region where the animal was raised. The cysticerci stages, i.e. viable or degenerated, were not recorded. No information was recorded on the number of larvae in the muscles or on the location of cysticerci lesions.

Urban markets in Antananarivo are supplied by a complex network of traders, and pigs from all over Madagascar are transported from distant regions and slaughtered in urban abattoirs [2]. Unfortunately, traceability of animals is illusory and the only reliable information for surveillance at the final market is likely to be the production area [10, 11]. For the purpose of this study, the administrative regions in Madagascar were aggregated into four meta-regions based on their geoclimatic characteristics: (i) the north and north-western region, which includes Diana and Sofia regions, has an equatorial climate with temperatures ranging from 15 °C to 37 °C; (ii) the western region, which comprises three regions (Boeny, Menabe, Melaky), has less rainfall, and temperatures range from 10 °C to 37 °C; (iii) the central region of Madagascar is made up of uplands (Analamanga, Amoron'i Mania, Bongolava, Vakinankaratra, Itasy, Haute Matsiatra, Ihorombe), the altitude ranges from 1200 to 1500 meters asl., and the climate resembles a Mediterranean climate (average temperature 20 °C); and (iv) the southern region, which includes Anosy, Antsimo Andrefana regions, is a dry sub-desert area with a wide range of temperatures (from 6 °C to 40 °C). The seasons were defined as follows: fall (cool dry season) from April to May, winter (cold dry season) from June to August, spring (warm dry season) from September to October, and summer (warm rainy season) from November to March.

### Data analysis

Apparent prevalence with a 95 % confidence interval (CI) was calculated using data from our sample survey dataset detailing the number of positive animals vs. negative animals, on each day of the survey, for each breed (improved vs. indigenous), for each slaughterhouse ( $n = 2$ ) and for each production commune ( $n = 79$ ). Apparent prevalence was defined as the number of pigs found to have cysts during meat inspection divided by the total number of pigs slaughtered.

Corrected prevalence was calculated by dividing apparent prevalence by the "detection fraction" [12] i.e. the proportion of infected pigs successfully detected under meat inspection procedures in African countries. The sensitivity and specificity for detecting *T. solium* cysticercosis by meat inspection in African conditions was previously calculated using a Bayesian approach to be 22.1 % and 100 % respectively [13]; in this particular situation where, given a specificity of 100 %, false positive results could be disregarded, the detected fraction was similar to the sensitivity and was estimated at 22.1 %.

Multivariate logistic regression analyses were performed to test the associations between risk factors (individual and group-level) with the observed prevalence of *T. solium* on carcasses as outcome variable. Taking into account overdispersion in the total dataset and missing values, three models were run to cover every combination of parameters: (i) model 1 compared prevalence only in indigenous pigs in the central, northern and western climatic regions because of the poor availability of information about commercial breed pigs; (ii) model 2 investigated prevalence in southern regions where observations were sparse, and (iii) model 3 explored prevalence in the administrative regions in the central upland climatic area, for which our dataset was sufficiently complete to assess the association of breed with cysticercosis infection.

The modeling selection strategy of Hosmer and Lemeshow was used [14]: the statistical significance of each variable was evaluated separately. Each variable with a *p*-value lower than 0.20 was included in a generalized linear model (GLM) for multivariate analysis. The contribution of each factor to the model was tested using a likelihood ratio  $\chi^2$  in a stepwise procedure. The simpler model was determined using the lowest value of the Akaike information criterion (AIC) [15]. The goodness-of-fit (GOF) of the final model was assessed using Pearson  $\chi^2$ , deviance and Hosmer-Lemeshow tests [16]). Odds ratios were calculated to assess the contribution of each explanatory variable selected in the final model to *T. solium* contamination. Statistical analyses were performed using R software version 3.0.3 [17]. The apparent prevalence of cysticerci as a function of the region in Madagascar between March 2013 and February 2014 was mapped to evaluate the spatial distribution of prevalence using Quantum GIS software [18].

### Ethical considerations

At the time of the study, neither the Malagasy Department of Veterinary Research and Husbandry nor the Ministry of Livestock Production had a committee to review and approve scientific research protocols involving animals. However, no animals were euthanized for the purpose of the study since we only considered the *T. solium* cysticercosis status of animals routinely slaughtered in Malagasy slaughterhouses.

## Results

### Descriptive results

From March 2013 to February 2014, a total of 68,432 pigs were slaughtered in the two abattoirs we surveyed, Anosizato (*n* = 59,765 carcasses, Abattoir #1) and Ankadinratombo (*n* = 8667, Abattoir #2), in Antananarivo city, central Madagascar. The only period when Abattoir #1 was not surveyed was during 15 days in September 2013. The dataset included 41,178 animals of local African breed and

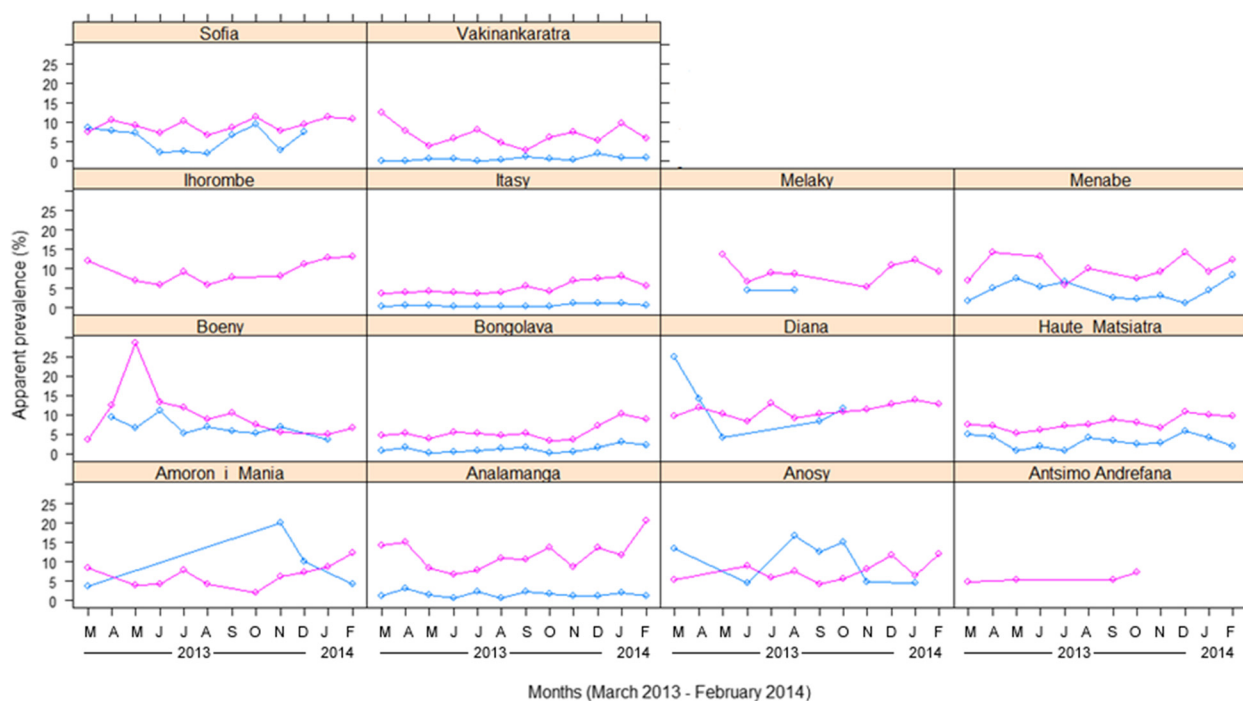
27,254 pigs of exotic breed. The animals were raised in 79 different communes distributed in 36 districts belonging to 14 regions (out of a total of 22 administrative regions in Madagascar). On average, 5702 animals were slaughtered monthly; a maximum of 8028 animals slaughtered was reported for December, reflecting the increased demand for pork for New Year celebrations (Fig. 1).

Post-mortem inspection identified 3219 pigs with cysticercosis lesions. The overall apparent prevalence was estimated at 4.6 % [4.2 – 5.0 %]. The corrected overall prevalence - defined as the estimation of the prevalence after taking into account the sensitivity of meat inspection - was 21.03 % [19.18- 22.87 %].

### Differences between geoclimatic regions

Combined investigations of the central, western and northern geoclimatic regions revealed contrasted situations. Differences based on the geoclimatic divisions were analyzed for local indigenous pigs only, given the poor availability of information about commercial breed pigs raised in the western and northern regions. A total of 1709 *T. solium* cysticercosis positive pigs and 24,951 cysticercosis free local pigs from the central area (6.4 %), 179 *T. solium* positive and 2182 *T. solium* free animals from the western area (7.6 %), and, 983 *T. solium* positive and 9439 *T. solium* free pigs from the northern area (9.4 %) were recorded. Taking into account the effect of the season, the estimated prevalences of *T. solium* positive carcasses (Table 1) varied little between regions: 7.9 % [6.0 – 9.9 %] in the northern and western regions, and 7.3 % [6.0-8.6 %] in the central region. However, local pigs from the central region were as likely to be as infected as those in the western region (OR = 1.11 [0.9-1.4]; n.s.), but less infected than those in the northern region (OR = 1.45 [1.3-1.6]; *p*-value <0.001), revealing that fattened pigs originating from the northern region and slaughtered in Antananarivo were significantly more at risk of *T. solium* cysticercosis than pigs raised in the central region. This result should be interpreted considering the season and the slaughterhouse where the surveillance was conducted: in particular, Table 1 shows that, (i) at Abattoir#2, carcasses of local pigs raised in the northern region were less frequently infected than pigs produced in the central region (OR = 0.34 [0.25-0.47]; *p*-value <0.001); (ii) fall was an at-risk period for pigs produced in the western region, and spring was an at-risk period for pigs produced in the northern region, compared with pig carcasses produced in the central region and slaughtered in summer.

Among local pigs produced in the southern region and traded in Antananarivo, 119 positive animals were detected vs. 1616 negative animals (6.86 %). The estimated apparent prevalence of *T. solium* in pork carcasses was 6.2 % [4.7 – 7.8 %], and did not vary with the season.



**Fig. 1** Monthly prevalence of cysticercosis positive carcasses of local breed ( $n = 41,178$ ; pink line) and exotic breed ( $n = 27,254$ ; blue line) pigs raised in 14 regions and slaughtered in 2 abattoirs in Antananarivo, Madagascar (March 2013 -February 2014)

However, differences were observed between the two abattoirs: abattoir #2 (OR = 0.7 [0.47 - 1.04];  $p$ -value < 0.001) received fewer infected pigs from the southern region than abattoir#1, independently of the season.

The seven administrative central upland regions were investigated separately (Table 2) taking three factors into account: the breed (indigenous vs. commercial breed), season, and abattoir; 1884 positive and 50,114 negative animals were recorded (3.62 %). The estimated apparent prevalence in the central region was 3.8 % [2.9-4.6 %], independently

of the breed, the season or the abattoir concerned. Nevertheless, two clusters were identified, revealing contrasted situations among the central regions (see Fig. 2): Cluster 1 grouped four regions with low prevalence and with no significant differences among them: Itasy (2.5 % [0.9-4.1 %]), Vakinankaratra (3.3 % [1.9-4.8 %]), Analamanga (3.6 % [2.0-5.2]), and Amoron'i Mania (4.4 % [2.5-6.3 %]); Cluster 2 grouped three regions located farther from the capital than the regions grouped in Cluster 1, with a significantly higher prevalence. The regions grouped in Cluster 2 were

**Table 1** Multiple regression analysis of the association between different individual parameters and porcine cysticercosis infection<sup>a</sup> in pigs (local breed only) in the central, northern and western climatic regions of Madagascar ( $n = 39,443$ )

Variable	Level	Infected ( $n = 2871$ ) $n$ (%) <sup>b</sup>	Not infected ( $n = 36,572$ ) $n$ (%) <sup>b</sup>	Adjusted odds ratio (95 % CI) <sup>c</sup>	$p$ -value
Season	Fall	399 (6.3 %)	5940 (93.7 %)	0.64 (0.56-0.75)	<10 <sup>-3</sup>
	Winter	781 (6.4 %)	11,354 (93.6 %)	0.70 (0.62-0.79)	<10 <sup>-3</sup>
	Spring	321 (7.1 %)	4181 (92.9 %)	0.76 (0.65-0.89)	<10 <sup>-3</sup>
	Summer	1370 (8.3 %)	15,097 (91.7 %)	Reference	
Abattoir	Abattoir2	248 (7.9 %)	3334 (92.1 %)	1.48 (1.20-1.83)	<10 <sup>-3</sup>
	Abattoir1	2623 (7.3 %)	33,238 (92.7 %)	Reference	
Region	West	179 (7.6 %)	2182 (92.4 %)	1.13 (0.91-1.4)	N.S
	North	983 (9.4 %)	9439 (90.6 %)	1.46 (1.29-1.66)	<10 <sup>-3</sup>
	Central	1709 (6.4 %)	24,951 (93.6 %)	Reference	

<sup>a</sup>Determined using veterinary visual inspection at the slaughterhouse

<sup>b</sup>(%) refers to row percentages

<sup>c</sup>CI Confidence interval

**Table 2** Multiple regression analysis of the association between individual (breed) and grouped (abattoir, season) parameters and porcine cysticercosis infection<sup>a</sup> in pigs from 7 regions in the central upland region of Madagascar (n = 51998)

Risk factor	Category	Infected (n = 1884) n (%) <sup>b</sup>	Not infected (n = 50114) n (%) <sup>b</sup>	Adjusted odds ratio (95 % CI) <sup>c</sup>	p-value
Breed	indigenous	1709 (6.4 %)	24,951 (93.6 %)	8.46 (6.71-10.7)	<10 <sup>-3</sup>
	Commercial	175 (0.7 %)	25,163 (99.3 %)	Reference	
Abattoir	Abattoir2	170 (4.5 %)	3578 (95.5 %)	3.6 (2.5-5.2)	<10 <sup>-3</sup>
	Abattoir1	1714 (3.6 %)	46,536 (96.4 %)	Reference	
Season	Fall	271 (3.1 %)	8529 (96.9 %)	0.53 (0.32-0.89)	<10 <sup>-2</sup>
	Winter	490 (3.3 %)	14,426 (96.7 %)	0.37 (0.23-0.6)	<10 <sup>-3</sup>
	Spring	210 (3.6 %)	5676 (96.4 %)	0.32 (0.17-0.61)	<10 <sup>-3</sup>
	Summer	913 (4.1 %)	21,483 (95.9 %)	Reference	
Region	Amoron'l Mania	53 (5.7 %)	870 (94.3 %)	1.17 (0.87-1.58)	N.S
	Analamanga	53 (2.1 %)	2435 (97.9 %)	1.1 (0.79-1.52)	N.S
	Vakinankaratra	129 (1.5 %)	8481 (98.5 %)	0.1 (0.8-1.2)	N.S
	Bongolava	199 (3.2 %)	6034 (96.8 %)	1.2 (1.02-1.44)	<10 <sup>-2</sup>
	Haute Matsiatra	937 (7.4 %)	11,763 (92.6 %)	1.64 (1.45-1.84)	<10 <sup>-3</sup>
	Ihorombe	58 (8.1 %)	659 (91.9 %)	1.60 (1.2-2.1)	<10 <sup>-3</sup>
	Itasy	455 (2.2 %)	19,872 (97.8 %)	Reference	

<sup>a</sup>Determined using visual meat inspection at the slaughterhouse<sup>b</sup>(%) refers to row percentages<sup>c</sup>CI Confidence interval

identified as at-risk production areas for the final market in the Malagasy capital: the highest estimated prevalence (7.1 % [5.9-8.4 %]) was found in Ihorombe around Fianarantsoa city (OR: 1.60 [1.20-2.13]; p-value < 0.001); prevalences in Haute Matsiatra and in Bongolava were estimated at 5.3 % [3.0-7.5 %] (OR: 1.63 [1.45-1.84]; p-value < 0.001), and 4.1 % [2.1-6.0 %] (OR: 1.21 [1.02-1.43]; p-value < 0.01) respectively.

### Risk factors

In the seven administrative regions of the central upland considered in this study, multivariate logistic regression analyses (Table 2) showed that both the breed and the season influenced apparent prevalence. First, indigenous local pigs were 8.5 times [6.7 – 10.7] more likely to be infected than exotic improved pigs. In addition, urban consumers who lived in Antananarivo and ate pork produced in the central region were more likely to find cysticercosis in pork during the rainy season (austral summer), in particular during religious celebrations in December, than in other periods. Veterinary inspections reported less cysticerci in pig carcasses in the cool dry season (April and May) (OR = 0.53 [0.32-0.88]; p-value < 0.01), winter/cold dry season (June to August) (OR = 0.37 [0.23 – 0.60]; p-value < 0.001) or spring/warm dry season (September and October) (OR = 0.32 [0.16 – 0.61]; p-value < 0.001) than in summer/warm rainy season (November to March). Finally, pigs raised in the central region also gave different results with respect to the two abattoirs:

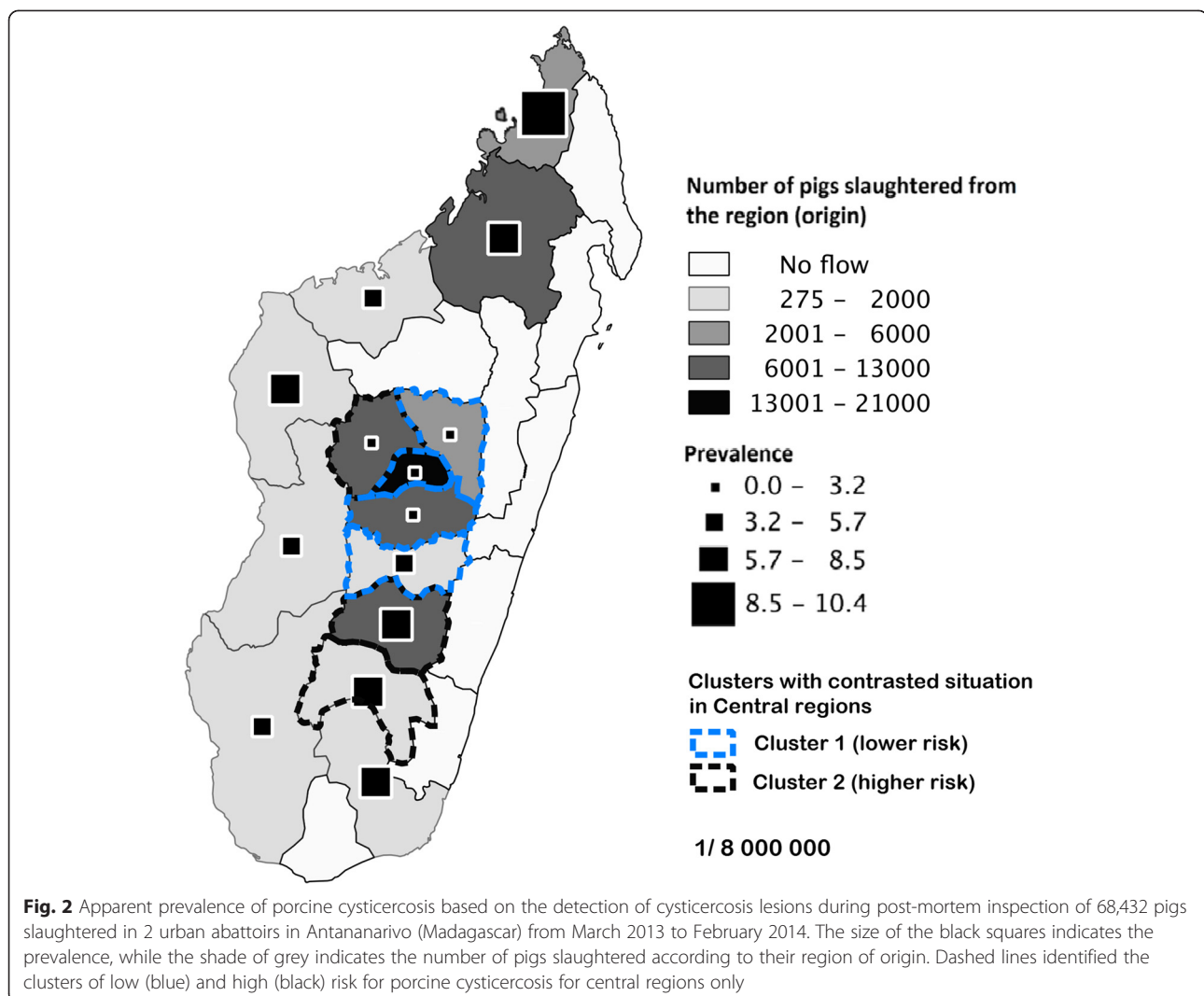
animals slaughtered in Abattoir#2 were 3.6 times [2.5 – 5.2] more likely to be infected than in the Abattoir#1.

### Discussion

Our main result confirmed that the burden of pork contaminated by *T. solium* is underestimated not only by official statistics, which cite 0.5 to 1 % prevalence [2], but also by a preliminary assessment of the disease burden in four Antananarivo slaughterhouses in 2010 [19]. Moreover, the overall prevalence rate of *T. solium* cysticercosis, albeit after correction, appears to be higher than rates reported in other African countries, e.g. 14.4 % in Nigeria [20] or 15.7 % in Cameroon [21].

Malagasy indigenous pigs were 8.5 times [6.7 – 10.7] more likely to be infected than exotic improved pigs, as also observed to a lesser extent in India [22], and Zambia [23]. In contrast, commercial or crossbred animals were particularly mentioned as a risk factor for cysticercosis in Zambia [24] and South Africa [25]. This is more likely an effect of the farming system in which the animals were raised than to a hypothetical genetic resistance of the exotic pig breeds. Commercial pigs, e.g. Large White or Landrace breeds, in the central regions of Madagascar are mostly raised in confined conditions and only indigenous pigs roam and scavenge freely [26]; consequently local pigs are more at risk of ingesting taenid eggs from human faeces. However, in a recent study in Tanzania [27], confining pigs in rural areas as a way of preventing porcine cysticercosis was called into question as confining the





animals all year round failed to reduce the seroprevalence of porcine cysticercosis, suggesting that pigs were either not fully confined or that infection occurred in the pens, and hence environmental contamination by *Taenia* eggs within and around farms. Consequently, surveillance of the environment in and around farms where pigs are raised in confined conditions should not be neglected.

The number of cases observed in urban slaughterhouses increased during austral summer (rainy season). In Burkina Faso, a similar increase during the rainy season was associated with pig rearing practices. When farmers are temporarily short of pig feed or their income is reduced, they allow their pigs to roam [28]. In Madagascar, the answer is probably the organization of the trade sector during periods of underproduction: during the rainy season, i.e. when the Christmas and New Year festivities approach, the normal supply chain of live pigs is unable to provide enough meat to satisfy the increased demand for pork, and, as the prices rise, traders may be less selective and accept

pigs independently of their health status. Whereas the pork trade has been said to influence the transmission of the parasite [29], it is its efficacy in limiting the circulation of infected animals to the final market that may be at fault.

A high but spatially heterogeneous prevalence of the parasite was revealed among the pig population. However, the overall apparent prevalence may be underestimated, in particular for distant regions. As our study only used data from urban slaughterhouses (i.e. at the final market) it does not give a true picture of the disease in coastal regions, either on commercial farms or on smallholder pig farms. First, there is a local trade sector in every region, and commercial pig farms preferentially supply local demand in secondary cities. Then, the highly infected carcasses detected by lingual palpation at live pig markets are usually diverted toward the informal market [8, 30], for local consumption in street restaurants or for processing of low-cost pork products [2]. In this way, these animals escape any existing surveillance system

or control measures. Transversal studies are thus needed in rural and coastal regions and in peri-urban production areas close to secondary cities to complete our epidemiological information.

With our surveillance system, light infections may be missed. Because previous studies underlined the lack of sensitivity of meat inspection for *T. solium* detection, especially in developing countries in Africa, which may lead to underestimation of the number of pig carcasses harboring cysts [24, 31, 32], we accounted for this error by using a detection fraction to estimate the corrected overall prevalence [12]. In addition, we maximized the size of our survey sample in order to be as representative as possible of the total pig production sold in the Malagasy capital city: Hence, based on the carcass of one pig (60 kg on average, personal field observations), the survey dataset (n = 68,432) corresponded to 63 % of the total annual demand in Antananarivo city, which has a population of 1.23 million [33], and where 5.3 kg of pork is consumed per inhabitant per year [34, 35].

However, the cysticerci stages, i.e. viable or degenerated, were not recorded, leading to potential overestimation of the risk for consumers. The true risk of contracting a tapeworm by eating pork may be difficult to evaluate in the absence of reliable data either about the food behaviours of Malagasy consumers or about the organization of the pork value chain.

## Conclusion

In conclusion, we recommend: (1) increasing the detection sensitivity of meat inspection, particularly by improving surveillance in urban abattoirs during austral summer, especially in December and January, and by targeting pigs of indigenous breeds raised in northern and southern regions; (2) conducting surveys and risk assessment studies, firstly at farm level to investigate the distribution of porcine cysticercosis in endemic regions, i.e. disease mapping and cluster analysis, and secondly at value chain level to better understand the informal trade networks for live pigs and pork to better identify at-risk networks or market places, in order to implement efficient prevention and control measures; and (3) raising the awareness of farmers and stakeholders by promoting evidence-based health education as a specific control measure.

## Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

## Authors' contributions

All the authors participated in the design of the study. RA REO PV RAH collected the data. PV and CB performed the statistical analyses, and drafted the manuscript, with subsequent input from RAH, JR, CE. All the authors read and approved the final manuscript.

## Authors' information

Porphyre V. and Rasamoelina-Andriamanivo H. are co-first authors.

## Acknowledgement

The authors are grateful to the Regional Council of *La Réunion* (French overseas territory), the European Regional Development Fund (ERDF) and the French Government for their financial and technical assistance through the QualiREG research network in the Indian Ocean ([www.qualireg.org](http://www.qualireg.org)). Thanks to Frederic Chiroleu and Sandrine Le Squin (Cirad) for their assistance in data analysis. Cirad is member of the European Network on Taeniosis/Cysticercosis, CYSTINET (COST Action TD1302).

## Author details

<sup>1</sup>CIRAD, UMR112 SELMET, Saint Pierre, La Réunion, France. <sup>2</sup>FOFIFA-DRZV, Antananarivo, Madagascar. <sup>3</sup>Faculty of Veterinary Medicine, University of Antananarivo, Antananarivo, Madagascar. <sup>4</sup>CIRAD, UMR CMAEE, Ste Clotilde, La Réunion, France. <sup>5</sup>CRVOI, Ste Clotilde, La Réunion, France. <sup>6</sup>Institut Pasteur, Paris, France.

Received: 12 January 2015 Accepted: 30 June 2015

Published online: 25 July 2015

## References

- Maurice J. Of pigs and people? WHO prepares to battle cysticercosis. *Lancet*. 2014;384:571–2.
- Rasamoelina-Andriamanivo H, Porphyre V, Jambou R. Control of cysticercosis in Madagascar: beware of the pitfalls. *Trends Parasitol*. 2013;29:538–47.
- Andriantsimahavandy A, Ravaoalimalala VE, Rajaonarison P, Ravoniarimbina P, Rakotondrazaka M, Raharilaza N, et al. Situation épidémiologique actuelle de la cysticercose à Madagascar. *Arch Inst Pasteur de Madagascar*. 2003;69:46–51.
- Michelet L, Carod J-F, Rakotondrazaka M, Ma L, Gay F, Dauga C. The pig tapeworm *Taenia solium*, the cause of cysticercosis: Biogeographic (temporal and spacial) origins in Madagascar. *Mol Phylogenet Evol*. 2010;55:744–50.
- Costard S, Porphyre V, Messad S, Rakotondrahanta S, Vidon H, Roger F, et al. Multivariate analysis of management and biosecurity practices in smallholder pig farms in Madagascar. *Prev Vet Med*. 2009;92:199–209.
- Goussanou S, Kpodekon T, Saegerman C, Azagoun E, Youssao A, Farougou S, et al. Spatial distribution and risks factors of porcine cysticercosis in southern Benin based meat inspection records. *Int J Microbiol Res*. 2013;4:188–96.
- Phiri IK, Dorny P, Gabriel S, Willingham Iii AL, Speybroeck N, Vercruysse J. The prevalence of porcine cysticercosis in Eastern and Southern provinces of Zambia. *Vet Parasitol*. 2002;108:31–9.
- Phiri IK, Dorny P, Gabriel S, Willingham Iii AL, Sikasunge C, Siziya S, et al. Assessment of routine inspection methods for porcine cysticercosis in Zambian village pigs. *J Helminthol*. 2006;80:69–72.
- Boa ME, Kassuku AA, Willingham Iii AL, Keyyu JD, Phiri IK, Nansen P. Distribution and density of cysticerci of *Taenia solium* by muscle groups and organs in naturally infected local finished pigs in Tanzania. *Vet Parasitol*. 2002;106:155–64.
- Rakotoharinome M, Randriamparany T, Pogon D, Chane Ming J, Idoumbin JP, Cardinale E, et al. Prevalence of antimicrobial residues in pork meat in Madagascar. *Trop Anim Health Prod*. 2014;46:49–55.
- Porphyre V, Rakotoharinome M, Pogon D, Randriamparany T, Prévost S, Le Bizec B. Residues of medroxyprogesterone acetate detected in sows at slaughterhouse, Madagascar. *Food Addit Contam Part A*. 2013;30:2108–13.
- Dupuy C, Morlot C, Gilot-Fromont E, Mas M, Grandmontagne C, Gilli-Dunoyer P, et al. Prevalence of *Taenia saginata* cysticercosis in French cattle in 2010. *Vet Parasitol*. 2014;203:65–72.
- Dorny P, Phiri IK, Vercruysse J, Gabriel S, Willingham Iii AL, Brandt J, et al. A Bayesian approach for estimating values for prevalence and diagnostic test characteristics of porcine cysticercosis. *Int J Parasit*. 2004;34:569–76.
- Hosmer DW, Lemeshow S. Applied logistic regression. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, USA.
- Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE T Automat Contr*. 1974;19:716–23.
- Hosmer DW, Lemeshow S. Applied logistic regression. New York; 2000.
- R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing. In <http://www.r-project.org/>; Vienna. 2008.
- QGIS. Development team: QGIS Geographic Information System (Open Source Geospatial Foundation Project). 2012.

19. Porphyre V, Betson M, Rabezanaary H, Mbousou Y, Zafindraibe NJ, Andriamanivo H, et al. *Taenia solium* porcine cysticercosis in Madagascar: comparison of immuno-diagnostic techniques and estimation of the prevalence in pork carcasses traded in Antananarivo city (accepted). *Vet Parasitol.* 2015; X:XXX-XXX.
20. Gweba M, Faleke OO, Junaidu AU, Fabiyi JP, Fajinmi AO. Some risk factors for *Taenia solium* cysticercosis in semi-intensively raised pigs in Zuru, Nigeria. *Vet Ital.* 2010;46:57–67.
21. Assana E, Zoli A, Sadou HA, Nguekam, Vondou L, Pouedet MSR, et al. Prevalence of porcine cysticercosis in Mayo-Danay (North Cameroon) and Mayo-Kebbi (Southwest Chad) [French]. *Revue Elev Méd vét Pays Trop.* 2001; 54:123-127.
22. Mohan VR, Tharmalingam J, Mulyil J, Oommen A, Dorny P, Vercruysse J, et al. Prevalence of porcine cysticercosis in Vellore, South India. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg.* 2013;107:62–4.
23. Sikasunge CS, Phiri IK, Phiri AM, Dorny P, Siziya S, Willingham Iii AL. Risk factors associated with porcine cysticercosis in selected districts of Eastern and Southern provinces of Zambia. *Vet Parasitol.* 2007;143:59–66.
24. Sikasunge CS, Phiri IK, Phiri AM, Siziya S, Dorny P, Willingham Iii AL. Prevalence of *Taenia solium* porcine cysticercosis in the Eastern, Southern and Western provinces of Zambia. *Vet J.* 2008;176:240–4.
25. Krecek RC, Mohammed H, Michael LM, Schantz PM, Ntanjana L, Morey L, et al. Risk factors of porcine cysticercosis in the Eastern Cape Province, South Africa. *PLoS One.* 2012;7:e37718.
26. Madec F, Hurnik D, Porphyre V, Cardinale E. Good practices for biosecurity in the pig sector – Issues and options in developing and transition countries. Rome: FAO; 2010, 74 <http://www.fao.org/3/a-i1435e.pdf>.
27. Braae U, Magnussen P, Lekule F, Harrison W, Johansen M. Temporal fluctuations in the sero-prevalence of *Taenia solium* cysticercosis in pigs in Mbeya Region, Tanzania. *Parasit Vectors.* 2014, 7.
28. Ganaba R, Praet N, Carabin H, Millogo A, Tarnagda Z, Dorny P, et al. Factors associated with the prevalence of circulating antigens to porcine cysticercosis in three villages of Burkina Faso. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011;5:e927.
29. Praet N, Kanobana K, Kabwe C, Maketa V, Lukanu P, Lutumba P, et al. *Taenia solium* cysticercosis in the Democratic Republic of Congo: how does pork trade affect the transmission of the parasite? *PLoS Negl Trop Dis.* 2010;4:e817–7.
30. da Silva MRM, Uyehara CNS, Silva FH, Espindola NM, Poleti MD, Vaz AJ, et al. Cysticercosis in experimentally and naturally infected pigs: parasitological and immunological diagnosis. *Pesquisa Vet Brasil.* 2012;32:297–302.
31. Dupuy C, Morignat E, Maugey X, Vinard J-L, Hendrikx P, Ducrot C, et al. Defining syndromes using cattle meat inspection data for syndromic surveillance purposes: a statistical approach with the 2005-2010 data from ten French slaughterhouses. *BMC Vet Res.* 2013;9:88.
32. Nsadh Z, Kawuma P, Doble L, Kivali V, Ojok FEL, Nasinyama G, et al. Diagnostic efficiency of meat inspection service to detect *Taenia solium* cysticercotic pork at Wambizi pig abattoir, Kampala, Uganda: Implications for public health. *Biomed Sci.* 2014;8:17–22.
33. INSTAT Madagascar: Human population census in Madagascar 1993-2011. <http://www.instat.mg>. In Book Human population census in Madagascar 1993-2011. <http://www.instat.mg> (Editor ed.^eds.). City; 2011.
34. Ramamaonjisoa S, Randrianasolo SA, Rafolo R. Etude des aspects socioculturels de l'extension et de la consommation du porc à Madagascar. In Book Etude des aspects socioculturels de l'extension et de la consommation du porc à Madagascar (Editor ed.^eds.). pp. 168. City: Comité de coordination des deuxièmes journées de la filière porcine de l'Océan Indien; 1998:168.
35. Andriamparany HM. Evaluation des impacts économiques des maladies porcines importantes à Madagascar. Faculté de Médecine. Université d'Antananarivo, Thèse de Médecine Vétérinaire; Antananarivo, Madagascar 2012.

**Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:**

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at  
[www.biomedcentral.com/submit](http://www.biomedcentral.com/submit)





## Conclusion de la Deuxième Partie

Communément appelée ladrerie (« voavary » grain de riz en langue malagasy), la cysticercose porcine a été décrite pour la première fois à Madagascar en 1901. Actuellement, son importance dans les populations humaines et animales est largement sous-évaluée et dépendante des outils diagnostiques utilisés en laboratoire et des systèmes de surveillance.

Estimation de la prévalence nationale - Dans un premier temps, l'article 2 compare par une approche bayésienne les résultats de diagnostic vis-à-vis de la cysticercose porcine d'un test en western blot avec deux kits ELISA-Antigène - B158B60 Ag-ELISA/ApDIA (Belgium) et HP10 Ag-ELISA /Instituto Gulbenkian de Ciencia (Portugal) - et avec l'observation directe des lésions en abattoir et en absence de gold standard. Les tests ELISA ont montré une forte sensibilité (>84%). Cependant, le kit Ag-ELISA ApDia basé sur l'antigène B158B60 a présenté une spécificité plus performante que le kit basé sur l'antigène HP10 (modèle 1: 95 % *vs* 74%; modèle 2: 87 % *vs* 71 %). Un article récent (Cortez *et al.*, 2018) signale par ailleurs qu'un des tests utilisé (HP10 Ag ELISA) présente des problèmes de réactions croisées avec d'autres cestodoses. En effet, malgré une bonne spécificité pour la détection de *T.solium* chez l'homme, chez le porc, le test réagit également en cas de co-infestation avec *T.hydatigena*. Le statut de Madagascar vis-à-vis de *T.hydatigena* étant peu clair, les auteurs ne recommandent donc de ne pas utiliser ce test HP10 Ag ELISA pour le diagnostic de la cysticercose porcine.

Dans ce même article, nous avons estimé à 2.3% (95 % CrI : 0,09-9,1 %) la séroprévalence vis-à-vis de la cysticercose à partir d'échantillons prélevés dans quatre abattoirs d'Antananarivo sur 175 animaux provenant de plusieurs régions d'élevage du pays. Malheureusement le plan d'échantillonnage n'était pas représentatif de la population nationale et ne couvrait pas l'ensemble des régions malgaches.

En exploitant les données observationnelles d'une enquête longitudinale de 12 mois sur 68 432 animaux abattus dans 2 abattoirs, nous avons pu ensuite couvrir 14 régions sur les 22 régions de Madagascar et estimer la prévalence apparente à 4,6 % [4,2-5,0 %] au niveau national. En tenant compte de la sensibilité de la méthode (inspection vétérinaire par observation macroscopique), la prévalence corrigée était de 21 % [19,2-22,9 %] (Article 3). Dans notre étude, les porcs indigènes (« kisoa gasy ») avaient 8,5 fois plus de chance d'être infectés par rapport aux animaux de races exotiques (Landrace, Large White). L'article 3 révèle également les variations de cette prévalence apparente selon la saison et la région observée. Les porcs élevés dans les régions du Nord (9.4%) du pays sont clairement plus contaminés que ceux élevés dans les régions centrales (6.4%) ou de l'ouest (7.6%) ; cette constatation ne concernant toutefois que les porcs indigènes. Les régions des Hautes-Terres centrales apparaissent les moins contaminées. Toutefois, lorsque l'on considère isolément les sept régions administratives du Centre de Madagascar, on se rend compte qu'elles se répartissent en deux groupes. Le premier groupe - Itasy (2,5 %), Vakinankaratra (3,3 %), Analamanga (3,6 %) et Amoroni-Mania (4,4 %) présente une prévalence apparemment faible ; le second groupe – Ihorombe (7,1 %), Haute Matsiatra (5,3 %) Bongolava (4,1 %).

Les régions rurales, distantes de la capitale, restent très contaminées mais les régions centrales, dont l'élevage est réputé plus moderne, sont tout autant contaminées. On peut expliquer les forts taux

de contamination des animaux des régions rurales par la divagation et le manque d'hygiène ou d'accès aux médicaments vétérinaires, cependant, la persistance du parasite à des taux relativement élevés dans les zones des Hautes-Terres péri-urbaines nous a surpris. Nous avons également noté des variations saisonnières qui peuvent être reliées à la demande et aux augmentations de prix de la viande. Les consommateurs urbains de la capitale malgache consommant de la viande porcine produite dans la région des Hautes-Terres centrales semblent ainsi plus susceptibles de consommer de la viande ladre durant l'été austral, c'est-à-dire pendant la période pluvieuse et notamment au mois de décembre (pendant les fêtes religieuses), que durant les autres périodes de l'année. Il est raisonnable de penser que pendant les périodes des fêtes de fin d'année (célébrations de Noël et du nouvel an) la demande en viande porcine augmente alors que la production nationale est en situation de sous-production. Les prix augmentant donc mécaniquement, les acteurs de la filière seraient moins sélectifs quant à la qualité sanitaire des animaux achetés et approvisionneraient le marché urbain depuis des zones et des élevages plus contaminés par la cysticercose. Le rôle de filtre et de limitation des viandes contaminées par la filière ne serait plus assuré.

En complément de ces deux articles, un ensemble de travaux réalisés par des étudiants vétérinaires du département des sciences vétérinaires de la Faculté de médecine d'Antananarivo (avec encadrement de l'auteur de ce mémoire de thèse) mentionne une étude de séroprévalence réalisée en 2013 sur 261 porcs répartis dans 67 élevages dans les élevages fermés de la région centrale (région d'Itasy, district d'Arivonimamo). La séroprévalence moyenne au niveau de ces élevages était de 35,8 % [24,5 - 48,5 %], c'est-à-dire que plus d'un tiers des élevages hébergeait au moins un animal contaminé. Cette prévalence moyenne observée s'avère comparable à d'autres obtenues par l'Institut Pasteur de Madagascar dans des régions plus rurales comme celle de Moramanga (à l'est de la capitale malgache). Au niveau animal, la séroprévalence de la cysticercose porcine à Moramanga était néanmoins plus importante en comparaison de celle du district d'Arivonimamo dont les valeurs observées étaient respectivement de 22,9 % [18,0 - 28,5 %] et de 14,5 % [10,5 - 19,4 %]. Une étude récente (Vololompanahy, 2017) sur 460 élevages et 872 porcs prélevés dans 9 communes de la région d'Itasy a nuancé cette situation, avec 18,3 % (IC à 95% [0,15-0,22]) d'élevages infectés par la cysticercose porcine dans les zones périurbaines d'Antananarivo et 14,8 % (IC à 95 % [0,12-0,17]) des porcs qui ont été trouvés séropositifs ; cette séroprévalence individuelle variant cependant fortement selon la commune (de 0 % à 22,8 % au maximum).

Identification des facteurs de risque en élevage - Il est classiquement démontré que l'épidémiologie de la cysticercose chez le porc est liée aux pratiques d'élevage. La divagation des animaux et le comportement détritivore des porcs restent des facteurs majeurs qui expliquent la contamination. La transmission du parasite depuis l'environnement vers l'animal nécessite que les porcs aient accès à des matières fécales humaines (Sciutto *et al.*, 2000b, García *et al.*, 2003, Copado *et al.*, 2004). La prévalence de l'infestation à *T. solium* se superpose à la répartition géographique du téniasis (Nozais, 1998, Michelet *et al.*, 2010, Raghava *et al.*, 2010) et varie considérablement selon le niveau de l'assainissement (latrines artisanales s'écoulant dans les rizières, coutume de défécation en plein air), les pratiques d'élevage des porcs (animaux laissés en divagation) et des habitudes alimentaires de la région (viande insuffisamment cuite, charcuterie artisanale). Dans les villages, le porc joue souvent le rôle d'éboueur. Cependant, les études décrites plus haut portent sur des élevages de type fermé où les animaux sont maintenus hors-sol et n'ont pas la liberté de divaguer autour de l'exploitation.

D'autres sources de contaminations possibles sont l'eau de boisson et/ou les aliments infectés par des œufs de *T. solium* (Thompson & Conlan, 2011, Dorny *et al.*, 2009). Les autres facteurs de risque souvent associés à la maladie porcine sont : le système de reproduction des porcs, le raccordement des latrines à des porcheries, l'utilisation des eaux grasses ou aliments contaminés par des matières fécales humaines, des humains porteurs de ténia impliqués aux soins des porcs dans l'élevage. Le risque est très élevé lorsque l'on associe un élevage de cochons en liberté et l'absence de latrines familiales (Krecek *et al.*, 2012, Eshitera *et al.*, 2012). Cependant, cet effet doit être perçu à l'échelle du village car une autre étude menée au Mozambique montre que la prévalence de la cysticercose porcine des ménages possédant des latrines ne diffère pas de celle des ménages qui n'en possèdent pas (Pondja *et al.*, 2010).

Pour Madagascar, les études complémentaires réalisées par les étudiants malgaches (Rafalison, 2018, Vololompanahy, 2017, Randrianarison, 2016) dans le contexte des élevages péri-urbains, où les animaux sont maintenus en claustration, ont permis d'identifier trois facteurs de risque associés à la cysticercose porcine : la taille du cheptel, les élevages de type naisseur-engraisseur et l'absence de son de riz dans l'alimentation. La taille du cheptel a été identifiée comme un facteur de risque important à considérer. Plus la taille du cheptel augmente, plus les pratiques d'hygiène, d'alimentation ou d'élevage pourraient être défectueuses et favoriseraient l'apparition et le maintien de la maladie dans le troupeau. On peut faire aussi l'hypothèse que ces élevages plus importants importent des animaux plus fréquemment alors même que les procédures de quarantaine ou de traitements antiparasitaires systématiques sont encore trop peu courantes.

Les élevages naisseurs-engraisseurs - dans lesquels les éleveurs élèvent des animaux adultes et les font se reproduire puis engraisent les porcelets jusqu'à l'âge d'abattage - apparaissent plus souvent contaminés que les élevages pratiquant seulement l'engraissement de porcs achetés souvent au marché et revendus après quelques semaines pour l'abattage. Une alimentation à base de sous-produits rizicoles est le signe d'une meilleure maîtrise du poste alimentaire et surtout permet de diminuer l'apport en produits végétaux potentiellement contaminés par les œufs de *T. solium* (herbes, légumes feuilles).

Par ailleurs, même si les animaux étudiés dans ces articles ne divaguent pas autour des exploitations, ils peuvent néanmoins avoir l'occasion de sortir et se contaminer. En effet, les pratiques de reproduction dans ces élevages sont aussi à questionner en termes de déplacements dans l'environnement de l'élevage. Les verrats (mâles adultes) appartiennent souvent à des éleveurs spécialisés ; ces animaux sont utilisés pour les saillies de truies d'autres éleveurs. Ces derniers déplacent ainsi leurs truies au moment des chaleurs, la plupart du temps à pied. Les animaux sont susceptibles ainsi de se contaminer le long du trajet en ingérant des déchets et autres excréments humains. On a également observé des éleveurs qui amènent au marché une truie avec sa portée au moment de la vente des porcelets, celle-ci risquant à ce moment-là de se contaminer soit sur le trajet soit sur l'aire du marché. Enfin, l'introduction d'animaux au statut sanitaire inconnu est courante ; les éleveurs spécialisés dans l'engraissement de jeunes animaux ainsi que les naisseurs-engraisseurs qui souhaitent compléter leurs bandes d'animaux s'approvisionnent soit localement dans les marchés d'animaux vivants soit à distance, notamment depuis les zones au nord du pays, les plus contaminées par la cysticercose (Randrianarison, 2016). En l'absence de quarantaine, de mesures préventives à l'entrée des nouveaux animaux ou d'un programme de déparasitage régulier, ces introductions de nouveaux animaux pourraient contribuer à la persistance du parasite en

élevage commercial. C'est sur ce dernier point touchant à la maîtrise des déplacements des animaux et aux mesures de lutte que nous envisageons notre travail de simulation multi-agents décrit dans la troisième partie de ce mémoire.

# **TROISIEME PARTIE**

De la modélisation multi-agents des  
dynamiques épidémiologique et socio-  
économique complexes



# TROISIEME PARTIE

## De la modélisation multi-agents des dynamiques épidémiologique et socio-économique complexes

### 1 Contexte de modélisation

Dans cette troisième partie, considérant l'impact économique de la maladie pour les éleveurs, on s'intéressera exclusivement à la filière porcine, depuis l'élevage jusqu'à l'abattoir en passant par le marché aux porcs vivants. A la différence du secteur de la Santé humaine où plusieurs projets actuels interviennent pour renforcer les connaissances sur le diagnostic ou la prise en charge des patients, ainsi que pour promouvoir le traitement de masse ou la sensibilisation auprès des populations à risque, de nombreuses questions restent en suspens concernant l'organisation de cette filière animale d'importance économique et de son influence sur la circulation et la transmission du parasite, notamment en condition d'endémicité.

Chez le porc, l'impact clinique de la cysticercose est très faible. La productivité est peu affectée mais les moyens de lutte mis en place associés aux pertes économiques engendrées par les saisies, par la dévalorisation de la carcasse et par les moyens de décontamination engendrent des frais importants (Torgerson & Macpherson, 2011). La perte due à la cysticercose porcine en Asie est estimée à 33 millions d'euros par an. Au Mexique, la cysticercose porcine cause la perte de plus de la moitié du budget attribué par l'Etat pour le développement de la filière porcine (environ 35 millions d'euros par an).

La cysticercose porcine est à l'origine de pertes économiques pour les éleveurs du fait de la dépréciation ou de la non-commercialisation possible de la viande parasitée (Praet *et al.*, 2010). En Afrique de l'ouest, la dépréciation d'une carcasse contaminée est variable. Elle est souvent commercialisée hors des circuits officiels et est vendue avec un manque à gagner allant de 25 à 50% (Zoli *et al.*, 2003). Ce manque à gagner pour dix Etats d'Afrique de l'ouest et d'Afrique centrale (voir Tableau 2) est estimé à 25 millions d'euros en se basant sur une perte de 15 euros par animal infecté (ce qui correspond à 30 % de la valeur d'un porc adulte au Cameroun) et une prévalence moyenne de la maladie de 12 % (Zoli *et al.*, 2003). En absence de traçabilité documentaire, les mouvements d'animaux, et donc la circulation d'animaux potentiellement infectés, au sein du réseau commercial informel restent difficiles à évaluer.

A Madagascar, la cysticercose porcine occupe la première place en matière de maladie à l'origine de perte économique en élevage. Une étude menée en 2008 a montré que les pertes économiques liées à la cysticercose s'élèveraient à 10 millions d'euros (Andriamparany, 2012). Les conséquences sont particulièrement importantes pour les petits éleveurs de porcs qui subissent une triple peine : maladie humaine, perte de production carnée et pertes de revenus (Carabin *et al.*, 2005). Ce parasite

a donc un impact majeur, direct et indirect, sur le niveau de vie de ces familles, sur leur état de santé ou encore sur la scolarisation des enfants.

Les mesures de biosécurité en élevage sont connues (limitation des mouvements des animaux, traitement antihelminthique, hygiène générale), certaines sont en phase de test (vaccination) mais leur mise en œuvre, au travers de campagnes de traitement antihelminthique systématique notamment, s'avère coûteuse et sont rarement mises en place par manque de moyens d'investissements ou de recommandations claires.

**Tableau 2 - Pertes économiques dues à la cysticercose porcine dans 10 états africains**

Pays	Population porcine	Prévalence moyenne de la cysticercose (en %)	Pertes estimées (en euros)
Angola	800 000	3,4	408 000
Burkina Faso	587 000	0,6	52 830
Burundi	71 000	20,5	218 325
Cameroun	1 410 000	9,75	2 062 125
Tchad	23 000	16,25	56 063
Rép. Démocratique du Congo	1 180 000	12,1	2 141 700
Ghana	339 000	11,7	594 945
Nigéria	7 600 000	15,3	17 442 000
Sénégal	320 000	1,2	57 600
Togo	850 000	17	2 167 500
Total	13 180 000	12	25 201 088

*Source : (Zoli et al., 2003)*

Nous rencontrons donc une double problématique de santé publique et d'économie rurale, à la fois au niveau de chaque élevage individuel et au niveau de l'ensemble de la filière. L'évaluation de leur efficacité à l'échelle globale de la filière ou du territoire demeure difficile alors que, dans les régions où *T. solium* est endémique, l'accès aux élevages familiaux (voire aux régions d'élevage elles-mêmes souvent enclavées) et aux circuits de commercialisation souvent informels reste limité.

Aussi, nous proposons d'initier une démarche exploratoire d'expérimentation *in silico* en construisant un modèle informatique multi-agents simplifié (baptisé QualiPig) décrivant un collectif d'éleveurs, leurs pratiques d'élevage, leurs interactions et leurs relations avec le marché local pour nous permettre *in fine* de tester l'introduction d'un ensemble de mesures de contrôle sur l'épidémiologie de la cysticercose dans la population porcine.

Nous avons fait le choix d'adopter une démarche de simulation multi-agents (SMA) considérant que la problématique de lutte contre la cysticercose nécessite une gestion multi-acteurs : en effet, la qualité finale des produits, i.e. la contamination des viandes, dépend de nombreux acteurs aux



stratégies et pratiques variables selon la situation économique, sanitaire et sociale de chaque acteur ; la SMA permet de représenter les comportements, les pratiques, les points de vue et les intérêts multiples de chaque agent. Dans la compréhension des phénomènes épidémiologiques, la SMA prend en compte l'importance des relations entre acteurs et relations acteur-environnement, notamment les comportements individuels - mouvement des animaux (divagation), flux entre fermes (reproduction, échanges, restocking, dons) - ou les décisions propres des acteurs (opportunisme, adaptation individuelle aux aléas, informalité). Par ailleurs, la SMA permet de représenter des dynamiques épidémiologique et socio-économique complexes (évolutives, continues, incertaines et itératives) tout en prenant en compte les incertitudes (modèle stochastique). Enfin, la SMA se montre utile en tant que laboratoire virtuel sur les problématiques complexes où l'expérimentation s'avère impossible, difficile à mettre en application sur le terrain, voire trop coûteuse.

Les systèmes multi-agents sont souvent employés pour modéliser les interactions et les représentations dans différents cas de gestion des ressources renouvelables, des territoires ou de biens en propriété commune. La simulation multi-agents a été employée en épidémiologie et écologie, pour mieux approcher les conditions de transmission des pathogènes (Roche *et al.*, 2008, Gong & Xiao, 2007, Kim *et al.*, 2010, Linard *et al.*, 2009), de dynamique des populations (Bonnell *et al.*, 2010, Devillers *et al.*, 2008), ou pour évaluer l'impact des mesures de contrôle (Huang *et al.*, 2011). Elle a également été mobilisée sur les questions de sécurité alimentaire (Bharwani *et al.*, 2005), de gestion des ressources renouvelables et des écosystèmes (Bousquet & Le Page, 2004, Saqalli *et al.*, 2010) ou encore de gestion technique et zootechnique et décisions en agriculture (Pomar *et al.*, 2011, Attonaty *et al.*, 1999, Berger, 2001, Priya Datta *et al.*, 2007) ; elle est employée aussi pour modéliser les échanges marchands et non marchands dans les filières économiques (Goel *et al.*, 2005, Lobianco & Esposti, 2010, Nwaobi, 2011) ou enfin pour explorer l'importance des relations sociales (réputation, confiance, coopération, partage) dans les organisations humaines (Mui *et al.*, 2002, Rouchier *et al.*, 2001, Fort, 2003, Wang *et al.*, 2009).

La modélisation informatique présente un intérêt heuristique fort : l'architecture de type multi-agents offre la possibilité d'observer à un niveau global les effets des interactions simulées entre les éléments du système (éleveurs, animaux, marché) et à mieux comprendre la complexité du système. Contrairement aux modèles mathématiques compartimentaux, on prend en compte les éléments connus au niveau individuel (approche individus-centrée) sur la transmission du parasite ou encore sur les comportements animaux (Bithell *et al.*, 2008).

L'hypothèse générale est que, malgré la complexité du cycle épidémiologique du parasite, l'expression globale du système doit pouvoir être approchée à partir de règles individuelles relativement simples, mais intégrées dans un réseau d'interactions en évolution permanente.

Plusieurs objectifs sont sous-jacents à la réalisation des modèles multi-agents, depuis la compréhension des comportements du système étudié jusqu'à la prévision d'états ultérieurs (Müller *et al.*, 2014). Notre objectif est de créer un environnement virtuel et de le peupler d'agents autonomes en interaction (porcs, humains), animés par des règles propres et réagissant aux modifications de leur environnement afin de mieux comprendre, par des simulations exploratoires, l'expression spatio-temporelle de la cysticercose dans un environnement donné. Ce modèle SMA

QualiPIG est destiné ainsi à concevoir et évaluer *ex ante* des scénarios de lutte et de prévention contre la cysticercose porcine dans un bassin de production en zone endémique à Madagascar.

Cette approche distribuée, constructiviste et susceptible de favoriser l'observation de propriétés globales émergentes à partir d'interactions locales simples mais nombreuses, permet d'intégrer la spatialité et la mobilité des agents. La transmission du parasite entre l'environnement et l'animal est un phénomène localisé. Pour comprendre, par la modélisation, les processus d'expression spatiale de la maladie, on se doit de prendre en compte cette localisation, tandis que les mécanismes de transmission et de traitement sont bien connus et formalisables en règles simples (Triulzi & Pyka, 2011).

## 2 Conception du modèle

Les données épidémiologiques et socio-économiques décrites dans les parties 1 et 2 représentent le contexte scientifique sur lequel nous nous adossons dans notre démarche de modélisation pour concevoir et paramétrer notre modèle mais aussi pour en vérifier sa cohérence au regard de la situation existante dans les filières du centre de Madagascar. L'intégration des données sur l'épidémiologie de la cysticercose porcine en élevage (Vololompanahy, 2017, Randrianarison, 2016, Rasamoelina-Andriamanivo et al., 2013, Porphyre et al., 2015, Porphyre et al., 2016), les dynamiques au niveau des élevages et des échanges dans la filière (Rafalison, 2018), les stratégies des opérateurs et leurs interactions ainsi que leurs modes de gestion de leurs ressources (Masson, 2013) a permis de définir un modèle multi-agents représentant un bassin de production théorique, rassemblant 31 éleveurs gérant leurs animaux, eux même considérés comme des agents autonomes, et interagissant entre eux soit directement (gestion de la reproduction) soit par l'intermédiaire d'un marché aux porcs vivants (échanges commerciaux).

Notre modèle SMA QualiPig est développé en langage de programmation orienté objet SmallTalk dans l'environnement VisualWorks grâce au logiciel Cormas (Bousquet *et al.*, 1998). L'article 4 en fait une description standardisée selon le protocole ODD (Overview, Design concepts, and Details) proposé par Grimm et al. (2006) et actualisé par Grimm et al. (2010).

En bref, le modèle fait intervenir des agents humains (**Eleveurs**) et animaux (**Porcs**) : les agents humains (agents / individus) sont des **Eleveurs** qui peuvent tous posséder et échanger des animaux. Ils élèvent des animaux pour approvisionner le marché local en porcs vivants/sur pied. Ils donnent aux porcs des aliments potentiellement contaminés, nettoient leur ferme pour réduire la charge en œufs de *T. solium*, appliquent des mesures de prévention et de traitement contre *T. solium*. Les **Eleveurs**, tous de type petit éleveur familial, gèrent leur troupeau soit selon un système de production amélioré où les animaux sont maintenus en claustration en bâtiment soit selon un modèle extensif où les porcs sont libres de se déplacer et de divaguer autour de l'exploitation (Madec et al., 2010). Quatre types d'éleveurs sont modélisés : les naisseurs, les engraisseurs, les naisseurs-engraisseurs, les éleveurs de verrats. Les naisseurs n'élèvent que des truies adultes pour la production de porcelets et approvisionnent le marché en porcelets sevrés. Les engraisseurs n'élèvent que des porcelets ou des jeunes porcs à l'engrais achetés au marché et approvisionnent le marché local des porcs vivants destinés à l'abattage. Les naisseurs-engraisseurs élèvent des truies adultes pour la production de porcelets et les élèvent, en tant que porcs charcutiers, jusqu'à leur poids objectif. Les naisseurs-engraisseurs et les naisseurs gèrent le cycle de reproduction de leur

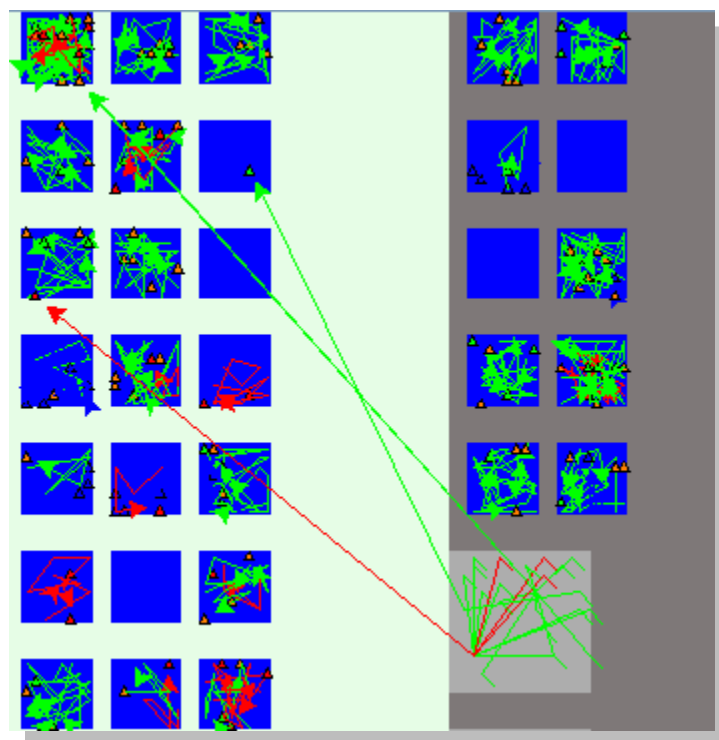
troupeau reproducteur et organisent l'accouplement de truies en chaleur avec des éleveurs de verrats qui élèvent uniquement des porcs adultes mâle pour la reproduction.

Les « **Animaux** » (agents / individus) ne comprennent que les **porcs**, c'est-à-dire les verrats et les truies, qui sont des hôtes potentiels du stade larvaire de *T. solium*. Les animaux évoluent au cours de leur vie selon trois stades différents (porcelet, porc charcutier et porc adulte). La croissance des porcs est essentiellement modélisée selon (Dourmad *et al.* (2008), van Milgen *et al.* (2008)). Les truies peuvent se reproduire, s'accoupler avec un verroat et donner naissance à de nouveaux porcelets. Aucun comportement alimentaire n'est simulé. Les animaux cherchent à explorer au hasard l'espace autour de leur exploitation afin de trouver de la nourriture et des partenaires de reproduction. Les animaux sont présents tout au long des étapes autour de la ferme de leur propriétaire. Tous les animaux se déplacent librement dans la ferme lorsqu'ils sont élevés en claustration ou se déplacent autour des exploitations lorsqu'ils sont autorisés à divaguer en liberté. Dans les systèmes en divagation, les porcs ne peuvent se déplacer qu'autour de la ferme pendant la journée et doivent rentrer chez eux à chaque pas de temps (jour) (Thomas *et al.*, 2013). Les animaux peuvent être infectés par *T. solium* lorsque leur environnement (patch) est contaminé par des œufs de *T. solium* selon un taux de transmission sol-porc donné.

Le modèle est exécuté pendant 500 pas de temps (équivalent à 10 ans), où un pas de temps correspond à une semaine. Les animaux sont modélisés selon une période d'un jour. Le modèle est un modèle individuel spatialement explicite qui prend en compte également la mobilité des agents dans leur environnement. L'environnement est composé de 100 x 100 unités spatiales (ou cellule), avec 31 fermes et 1 marché d'animaux sur pieds (Figure 1). L'environnement est considéré comme un compartiment afin de simuler la dissémination spatiale des œufs de *Taenia* et leur survie au fil du temps (Braae *et al.*, 2014, Ilsøe *et al.*, 1990). Chaque cellule possède des attributs liés à la densité de population humaine, au portage de ténias de *T. solium* chez l'homme et au niveau de contamination du sol par les œufs de *T. solium*. Chaque cellule appartient à l'un des trois types de structure (c'est-à-dire ferme, marché et champ). Chaque « ferme » (unités spatiales) appartient à un Eleveur. Les exploitations agricoles sont entourées de cellules de type « Champ » où les porcs en divagation peuvent se déplacer et être contaminés. Le « Marché » (unité spatiale) est le lieu où toutes les transactions et échanges d'animaux entre **Eleveurs** ou depuis l'extérieur du système sont effectuées.

Le modèle QualiPig permet de modéliser et de simuler hebdomadairement et sur 10 ans la biologie des animaux, la démographie des troupeaux, le fonctionnement des élevages, les mouvements des animaux entre fermes ou à proximité de leur exploitation, le cycle épidémiologique du parasite, et les échanges commerciaux dans la filière (notamment au niveau du marché local). À chaque pas de temps, les **Eleveurs** se rendent sur le marché pour acheter ou vendre leurs animaux en fonction de la démographie de leur troupeau et de leurs besoins (en reproducteur et/ou en porc à engraisser selon leurs capacités d'accueil en élevage), entraînant des mouvements d'animaux et des échanges d'argent. Les animaux et les agriculteurs ont des activités quotidiennes qui sont répétées 7 fois à chaque pas de temps. Chaque animal vieillit, parcourt son environnement proche, évolue physiologiquement et se reproduit. Les truies mettent bas et élèvent leurs porcelets. Les activités quotidiennes des **Eleveurs** potentiellement à risque vis-à-vis de la contamination des porcs par *T. solium* sont modélisées: alimentation à base de déchets de cuisine ou de restaurant, nettoyage des

cases, gestion de la reproduction et intervention préventive ou curative (déparasitage interne, vaccination).



**Figure 1** - Distribution spatiale des élevages (bleu) et du marché (gris) du modèle SMA QualiPig. Les animaux indemnes de cysticercose à *T. solium* sont représentés en vert, les animaux infestés dont les larves sont au stade non matures en orange, et les animaux infestés dont les larves sont matures en rouge. Les mouvements d'animaux dans les élevages et hors des élevages sont indiqués par des flèches.

Les **données de sortie** (sondes  $PrevT_i$ ,  $PrevA_i$ ,  $PrevF_i$  et  $PrevP_i$ ) représentent les taux de prévalence apparents hebdomadaires  $PrevT_i$ ,  $PrevA_i$ ,  $PrevF_i$  et  $PrevP_i$ , à savoir le pourcentage de porcs infectés par la cysticercose à *T. solium* observé chaque semaine (pas de temps  $i$ ) dans la population totale de porcs ( $PrevT_i$ ), chez les porcs adultes ( $PrevA_i$ ), chez les porcs charcutiers ( $PrevF_i$ ) et chez les porcelets ( $PrevP_i$ ). Ces prévalences correspondent à la proportion d'animaux porteurs de larves et définis comme positifs ou latents.

Le modèle simule douze (12) mesures de contrôle applicables à l'échelle individuelle des éleveurs (6 modes de traitement des animaux, limitation de la divagation des animaux, amélioration de la sensibilité des tests diagnostiques) et à l'échelle collective (campagne de traitement de masse des animaux ou de la population humaine, vaccination de masse, nettoyage du marché, traitement systématique des jeunes animaux passant par le marché). Ces 12 mesures de contrôle sont mises en œuvre chacune avec une probabilité donnée par pas de temps (i.e. semaine).

### 3 Exploration du modèle

Notre modèle représente la dynamique de la cysticerose chez le porc sur un environnement d'élevage schématique. Il s'agit d'un modèle théorique, fondé sur notre connaissance des processus de transmission entre l'environnement et l'animal et d'évolution individuelle de la maladie. Il fonctionne comme un laboratoire virtuel d'expérimentation. L'objectif des simulations est de réaliser des analyses de sensibilité qui consistent à tester la réaction du modèle à des changements dans ses paramètres d'entrée (Saltelli *et al.*, 2000). Celles-ci permettent, au cours de la construction du modèle, d'identifier les paramètres les plus influents sur le comportement du modèle. Les analyses de sensibilité constituent également un apport de connaissance sur la part explicative de certains facteurs (géographique, démographique, épidémiologique) influençant les dynamiques globales étudiées, i.e. le cycle de la cysticerose.

La méthode OAT (One-At-a-Time analysis), généralement utilisée dans l'analyse de sensibilité des modèles, consisterait à faire varier systématiquement les données d'entrée du modèle, c'est-à-dire les unes après les autres, les autres restant fixées à une valeur nominale, pour mesurer leur influence respective sur les variables de sortie mesurées en fin de simulation. Malgré sa simplicité, l'approche OAT ne permet pas d'explorer totalement l'espace des entrées. En effet, elle ne tient pas compte de la variation simultanée de variables d'entrée. Cela signifie que la méthode OAT ne peut pas détecter la présence d'interactions entre les variables d'entrée. De plus, le choix de la valeur nominale et de l'échantillonnage peuvent poser problème (Lamboni *et al.*, 2011).

C'est pourquoi, dans l'article 4, nous avons opté pour une analyse de sensibilité globale (ou Multivariate Sensitivity Analysis) afin de prendre en compte 12 paramètres d'entrées de manière potentiellement simultanée. Nous avons notamment pris en compte 12 paramètres: (a) les paramètres spécifiques au phénomène modélisé en termes de transmission du parasite et d'évolution de la maladie, i.e. rayon d'action des porcs divagant autour de l'exploitation (*range*), Non-utilisation des latrines (*edefec*), Probabilité hebdomadaire pour un éleveur de consommer un porc de son propre troupeau (*fautoconso*), Probabilité hebdomadaire de traitement vermifuge antihelminthique contre le taenia adulte chez l'homme (*treat*), Taux de transmission théorique de l'environnement vers l'animal (*atransmit*); Fréquence de distribution aux porcs d'aliments contaminés par *T.solium* (*food*); Pourcentage de porcs contaminés par *T.solium* chez les animaux nouvellement importés dans le système (*aimport*); Nb d'animaux de chaque type (adulte, porcelet, porc charcutier) importés sur le marché par semaine (*nbimport*); et (b) les variables d'initialisation spécifiques à la population et à l'environnement (conditions initiales), i.e. Proportion initiale d'animaux parasités par des larves de *T.solium* (*p0*); Proportion initiale de personnes porteuses de Taenia adultes (*etapen*), Taux de survie des œufs de *T.solium* dans l'environnement (*esurv*); Fréquence de refus d'échanges-achat en cas de diagnostic positif (*aversion*).



## Article 4

# **A multi-agent model to simulate a small-scale pig sector in a context of endemic porcine cysticercosis in Madagascar: Model description and global sensitivity analysis**

Porphyre V., Cardinale E. *et al.*

### **Abstract**

Porcine cysticercosis due to *Taenia solium* is a neglected tropical food-borne parasitic disease and a heavy burden for both human health and pig farming economy in developing regions. Even if the epidemiological cycle and drug options are well documented, disease control strategies face permanently biosecurity breaches in pig farms, especially in small-scale pig farms and suffer from the lack of awareness of the stakeholders within the pig sector.

An agent-based simulation model (ABM), named QualiPIG, was developed to estimate the possible impacts of a set of control measures against cysticercosis, at farm and pork chain value levels. QualiPIG describes various agents – namely farmers and pigs– and implements their behaviors and practices (husbandry farming systems, trade and marketing practices), the life cycle of the parasite, and their interactions that influence the occurrence of cysticercosis in pigs in the value chain context of a periurban region around Antananarivo, Madagascar. In this article, the model was described and tested for its sensitivity to variations of input parameters' values, through a multivariate sensitivity analysis based on principal component analysis and ANOVA on the weekly apparent prevalences of *T. solium* cysticercosis in pigs whatever cysts are alive or dead, over a period of 10 years. We observed that our model is influenced mainly by two factors: the annual risk for contaminated food given to pigs and the theoretical environment-to-pig cysticercosis transmission rate, which emphasizes the need to keep the pigs enclosed to avoid them eating contaminated food around farmstead and to better control the sanitary quality of pig diet. It shows also the interest for testing pig vaccination protocols under Malagasy conditions to limit the transmission of infective eggs to susceptible pigs. The QualiPIG model provides a tool to better understand the current situation of *T. solium* epidemiology in small-scale pig farms according animal behavior, farming practices and trade organization in Malagasy context. It may allow testing hypothesis and alternative scenarios for control and prevention of cysticercosis in swine herds and commodity chains by varying the value of exogenous biological, epidemiological, economic and human factors.

*Keywords: pig, cysticercosis, Taenia solium, tapeworm, neglected tropical disease, agent-based modeling, epidemiology, Madagascar.*





# A multi-agent model to simulate a small-scale pig sector in a context of endemic porcine cysticercosis in Madagascar: Model description and global sensitivity analysis

Vincent Porphyre<sup>1,2</sup>, Eric Cardinale<sup>3</sup>

<sup>1</sup> CIRAD, UMR 112 SELMET, F-97410 St Pierre, Réunion, France

<sup>2</sup> SELMET, Univ Montpellier, CIRAD, INRA, Montpellier SupAgro, Montpellier, France.

<sup>3</sup> CIRAD, UMR CMAEE, Ste Clotilde, La Réunion, France

## 1. Introduction

Taeniasis/Cysticercosis disease complex due to *Taenia solium* is a major public health issue in Madagascar [1]. This parasitic disease has a worldwide distribution and affects preferentially developing countries where pig farming is common and hygiene in rural areas is poor [2-7]. In Madagascar, the estimated prevalence of cysticercosis in human population is greater than 20% in uplands of Madagascar, indicating a high level of exposure to *T. solium* [8].

Humans are the host for the adult tapeworm and a potential intermediate host for the *Cysticercus cellulosae*, the larval stage of pork tapeworm. Swine are the natural intermediate hosts. Cysticercosis in swine and adult tapeworms in humans are usually of no clinical importance, but neurocysticercosis (NCC) in humans, caused by *C. cellulosae*, is life threatening [9]. Hence, human cysticercosis results in mortality, morbidity and economic losses in human and animal populations [10]. This parasitic disease is indeed an emerging food-borne parasitic disease and a heavy burden for both human health and pig farming economy especially for small- and medium-scale farmers in Southern endemic regions [6, 11-13]. Although the total societal impact remains unknown, the disease burden for farmers and for the whole pig sector is heavy but hard to assess [14].

Despite the fact that cysticercosis in swine is of low impact in matter of animal husbandry performances, meat and offal of the infected animals in poor countries are subsequently sold at local markets, usually at a lower price or used for villagers' own consumption [15]. Poor husbandry practices in animal feeding or biosecurity have been previously described in Madagascar [16] and risk factors regarding swine cysticercosis are also widely described [17-19]. Control policies recommending proper hygiene, confinement of pigs and drug treatments are well documented [20-22]. However, it is a challenging issue for policy makers to implement public health policies at regional level that may be both efficient and appropriate to the economic constraints of the local pig farmers and the individual strategies of the stakeholders in the pig sector [23].

*T. solium* epidemiology is the result of the interaction between animals, humans and their environment. Given human behaviors strongly influence the epidemiology of the *T. solium* zoonosis [24], individual drivers at farm-level are essential to understand for improving pig husbandry in tropical resource-poor communities and to reduce the risk of porcine cysticercosis [25]. Consequently, Agent-based models (ABM) have become a widely used tool to describe autonomous individual agents [26] in disciplines dealing with complex systems made up of autonomous entities. ABM are classically used in environmental science [27] but also in economy [28], policy science [29], or in epidemiology and risk assessment [30, 31]. Since ABMs are based on the explicit representation of individual agents, they are implemented for questions where individual variability, local interactions, and adaptive behavior are essential to get the right answers [32]. ABM allows researchers to consider aspects usually ignored in analytical models: variability among individuals, local interactions, complete life cycle, and in particular individual behavior adapting to the changing internal and external environment [33].

Our hypothesis were that the agent-based simulation model (ABM) – or Multi-Agent Simulation (MAS) - approach would have the ability (i) to represent the factors influencing the existing transmission risk of cysticercosis at the animal and herd level, and (ii) to simulate the efficiency of biosecurity measures against cysticercosis under various scenarios at the global level.

In this paper, we describe the framework of our ABM (spatially-explicit and stochastic) model, and, through a global sensitivity analysis, we explore the influence of different epidemiological parameters considered on model outputs, i.e. prevalence of *T. solium* infection in pigs.

## 2. Model description

Our model, named QualiPIG, is an agent-based model (ABM) that simulates the epidemiology of *Taenia solium* within and between small-scale pig farms in developing countries' context, and applied in particular for periurban areas of Antananarivo in Madagascar. QualiPIG was developed using the Cormas (Common-pool Resource and Multi-Agent System) framework that was developed to provide a multi-agent framework that can be used to simulate the interactions between a group of agents and a shared environment holding natural resources [27]. Based on the VisualWorks software, Cormas is freely distributed and aims to simplify the task of simulating resource management. Cormas provides a set of Smalltalk classes that are representing generic social entities and that are encoding the behaviors classically exhibited by actors exploiting natural resources. It also provides generic spatial entities organized in a hierarchical way.

The description of the QualiPIG model follows the ODD protocol (Overview, Design concepts, and Details) as it is proposed by Grimm, Berger, Bastiansen, Eliassen, Ginot, Giske, Goss-

Custard, Grand, Heinz, Huse, Huth, Jepsen, Jørgensen, Mooij, Müller, Pe’er, Piou, Railsback, Robbins, Robbins, Rossmanith, Rüger, Strand, Souissi, Stillman, Vabø, Visser and DeAngelis [33], Grimm, Berger, DeAngelis, Polhill, Giske and Railsback [34], Müller, Bohn, Dreßler, Groeneveld, Klassert, Martin, Schlüter, Schulze, Weise and Schwarz [35].

## 2.1 Overview

### 2.1.1 Purpose

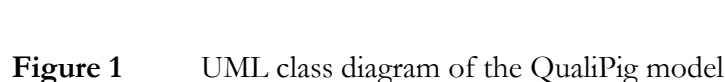
The purpose of the QualiPIG model aims at understanding how the biosecurity practices and possible control measures, e.g. mass drug administration, vaccination, hygiene improvement, may affect the *T. solium* cysticercosis epidemiological dynamics in swine under Malagasy small-scale farm conditions. This model simulates the pig husbandry and trade practices in a set of small-scale pig farms, the transmission of the *Taenia solium* parasite (responsible for taeniasis in human and cysticercosis in pigs and human) between environment, pigs and human, and the circulation of infected animals along the pork meat chain value.

### 2.1.2 Entities

The model includes various entities (Figure 1): Human agents and Animal agents.

**Human agents** (agents/individuals) can all own and trade animals. ‘**Farmers**’ (agents/individuals) raise animals to supply the market they are linked with. They give to pigs food possibly contaminated, clean their farm to reduce the *T. solium* eggs load, and implement prevention and treatment measures against *T. solium*. Farmers – all of small-scale type - manage their herd either according an improved farming system where animals are enclosed or a scavenging farming system where pigs are free to roam [36]. Four types of farmers are modelled: Farrowers, Fatteners, Farrow-to-Finishers, Boar breeders. *Farrowers* only raise adult sows for piglet production and supply the market with weaned piglets. *Fatteners* only raise piglets or fat pigs that are bought at market and supply the local market for live pigs to be slaughtered. *Farrow-to-Finishers* raise adult sows for piglet production and raise them, as fat pigs, up to their targeted weight. *Farrow-to-Finishers* and *farrowers* both manage the reproduction cycle of their reproductive herd, and organize mating of receptive sows with *Boar breeders* that raise male adult pigs for reproduction only.

**‘Animals’** (agents/individuals) includes only swine, i.e. boar and sow, which are potential hosts for *T. solium* larval stage. Individual animals are defined by the following state attributes: sex (male/female), age in days (integer), weight in kg (integer), physiological status (normal/in heat), status for cysticercosis infection (free, latent, positive), and stage. Animals evolve in three different stages (piglet, fattening pig and adult) during their life. Pig growth is basically modelled according Dourmad, Étienne, Valancogne, Dubois, van Milgen and Noblet [37], van Milgen,

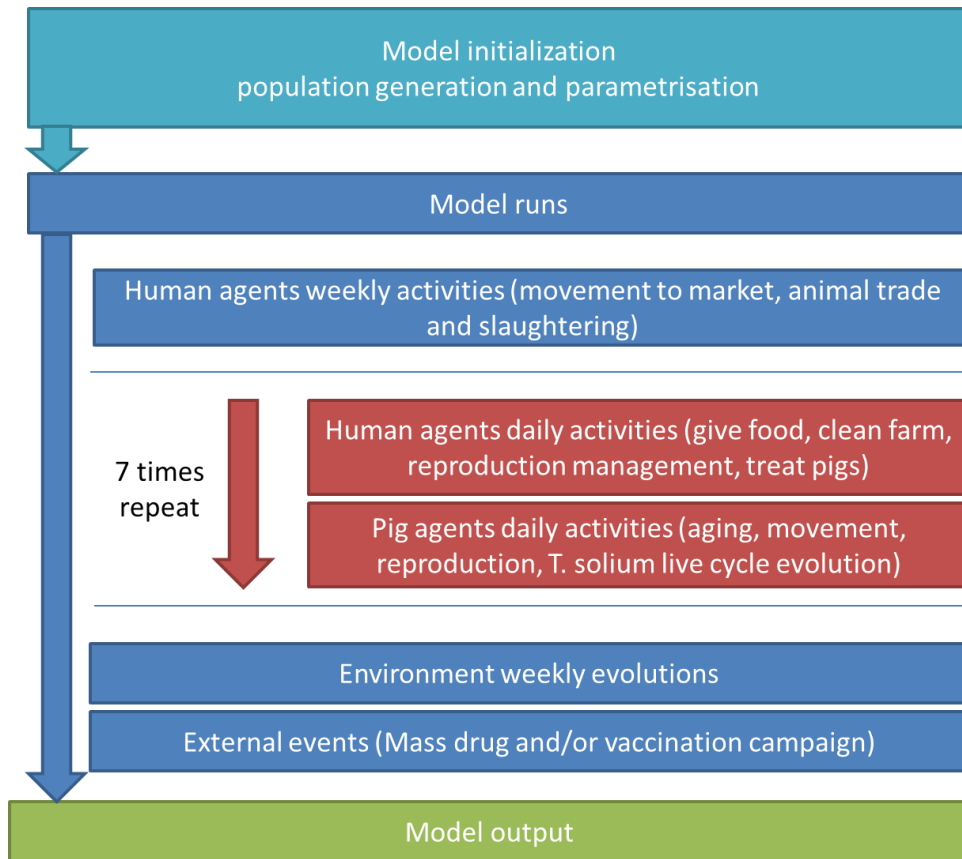


### 2.1.3 Spatial and temporal scales

The model is run for 500 time steps (eq. 10 years), where one time step corresponds to one week. Animals are modeled according a one-day period. The model is a spatially explicit individual-based model that also exhibits mobility, where the individuals (animal and human agents) can move around their environment. The landscape/environment is composed of 100x100 spatial units (or cell), with 31 farms and 1 market. The environment is considered as a compartment to take into account the spatial dissemination of *Taenia* eggs and its survival throughout the years [40, 41]. Each spatial unit has attributes related to the human population density, the portage of *T. solium* tapeworms in human and the level of soil contamination by *T. solium* eggs. Human population is equally distributed in every spatial unit in the present model with a human density of 46 inhabitants per km<sup>2</sup> (Instat, 2013). The human population increases throughout the model according a human growth rate of 3% per year (Instat, 2013). Each spatial unit belongs to one of the three structure type (i.e. farm, market, and field). Each 'farm' (spatial units) belongs to a farmer. Farms are surrounded by cell of type 'Field' where scavenging pigs may roam and be contaminated. The 'Market' (spatial unit) is a distant place where all the transactions are done, i.e. animal trade between farmers, where new animals are imported or where animals are exported for slaughtering.

### 2.1.4 Process overview and scheduling

The model is processed in the order shown in Figure 2. Every time step, human agents move to market and have trade activities, inducing movements of animals and money exchanges. Animals and farmers have daily activities that are repeated 7 times every time step: each animal get old, move, evolve physiologically, and reproduce (one litter of 8 to 12 piglets is generated every 16 weeks) ; sows give birth and raise their piglets. Daily activities of farmers that are possibly at-risk for *T. solium* pig contamination are modeled: feeding, farm cleaning, reproduction management, and preventive or curative intervention against *T. solium*.



**Figure 2** flow chart of the process overview in QualiPig model for a single time-step

## 2.2 Design concepts

### 2.2.1 Basic principles

QualiPig displays a simplified representation of small-scale pig farms ( $n=31$ ) with less than 10 reproductive animals and less than 30 fattening pigs in herds. Trade relationships between farmers and the commodity chain are managed weekly at the local market ( $n=1$ ). At each time-step (i.e. each week), every human agent selects animals to be sold according to the age and weight of each animal, evaluates his own needs, moves to market, and delivers animal to sell. Each transaction is done at the market. Animals for sale are listed in the market's shopping list; piglets, fattening pigs and adult pigs are listed separately. Pig fattening farmers buy piglets or young fattening pigs, farrow-to-finish and farrowing farmers buy old fattening pigs or adult pigs for restocking their group of reproductive animals. The Market, as a global agent, buys and exports fattening pigs and adults for meat production, and import young piglet from distant regions. Several animals of distant origin (the number is defined by the parameter *nbimport*) are imported each week and possibly infected with a probability defined by the parameter *aimport*. The final decision for buying is done according the animal status for *T. solium* diagnosed by the

available diagnostic tool (tongue checking, meat inspection) and the level of aversion of each agent toward *T. solium* (*aversion*).

### 2.2.2 Emergence and observation

Outputs (probes  $PrevT_i$ ,  $PrevA_i$ ,  $PrevF_i$  et  $PrevP_i$ ) are time-dependent and represent the weekly apparent prevalence rates  $PrevT_i$ ,  $PrevA_i$ ,  $PrevF_i$  and  $PrevP_i$ , i.e. the percentage of pigs infected by *T. solium* cysticercosis observed each week  $i$  in the total pig population ( $PrevT_i$ ), in adult pig population ( $PrevA_i$ ), in fattening pig population ( $PrevF_i$ ) and in piglet population ( $PrevP_i$ ). Prevalences correspond to the proportion of animals carrying larvae and defined as positive or latent.

### 2.2.3 Objectives

The model is driven by the pig farming practices and trade sector. The pig supplying activity of each farmer is a push activity and constrained by the herd demography and individual growth. Farmers aim at maintaining their reproductive adult group and/or their fattening pig groups to a maximum number of available places in pens, i.e. 10 individuals in adult groups and 30 for fattening pigs. There is no other economic optimization for outputs production (e.g. live animal weight) regarding inputs (e.g. feed). The market, in surplus or demanding, imports distant animals that are incidentally contaminated.

### 2.2.4 Adaptation, Learning and Prediction

Neither farmers nor animals change their behaviors according to their experience. No prediction activity is realized by any kind of agent or entity in the model, mimicking a short term vision for every agent.

### 2.2.5 Sensing

Each farmer has the capacity to detect cysticercosis in swine, according to their experience and diagnostic method used (tongue palpation, meat dissection, laboratory analysis). Each method is characterized by a sensibility and specificity that differ. The sensitivity for the diagnostic method implemented by farmers to detect *T. solium* in live pigs by tongue palpation is fixed.

### 2.2.6 Interaction

*Interactions between farmers and animals:* Farmers react to animal physiological changes and manage the reproduction of enclosed animals. They also carry out anti-helminthic treatments on their animals, and give potentially contaminated feed to pigs.

*Interactions between farmers:* Farmers interact only to identify farmers raising boars for mating their females through an acquaintances list. Neither collective organization nor collective control policy against *T. solium* are simulated. All exchanges of animals are managed through the local markets. Every step, farmers come with their animals for sale, and put them in the market offer

list. Then, every farmers select animals according to their needs (in term of type, gender or weight) and not-sold animals are exported for meat consumption.

### 2.2.7 Stochasticity

The following processes are stochastic, among which the infection of new human hosts, the contamination of environment by *T. solium* eggs, the number of pigs imported from distant origin and their risk for contamination. At last, the implementation of every control measures (not implemented here) is also stochastic.

## 2.3 Details

### 2.3.1 Initialization and input data

A theoretical population with 31 small-scale pig farmers is initially created in the model. Seven farmers of farrow-to-finish type, 6 of farrow-only type, 15 of fattening-only type, 3 of boar keeper type. The initial herd size and composition is randomly distributed, and herds have an initial prevalence for *T. solium* cysticercosis of  $p0$ . The demographic parameters used for the pig herds in Malagasy situation are known from field surveys and are detailed in [42]. The model does not use external data sources.

### 2.3.2 Submodels

#### *Epidemiological cycle:*

*Exposure:* Environment is composed of cells that host a theoretical human population with a probability of 1% to carry an adult tapeworm. Tapeworm carriers' presence is calculated for each spatial unit according theoretical incidence (*etapen*) and anthelmintic treatment in general population (*treat*). Each step for each cell, depending on the frequency of open defecation (*edefec*) and the presence of tapeworm carriers, the cell is contaminated by *T. solium* eggs. Survival of eggs in environment is depending on a theoretical survival rate (*esurv*).

*Transmission:* Susceptible pigs (*cystiStatus*=#free) may be infected when they move daily to a contaminated cell (in and around farm, or in market). Environment-to-pig transmission is facilitated by animal movements: in surrounding environment according the parameter *range* that define the range of neighboring cells where pigs could scavenge, when mating, or when animals are moved to market. The animals are infected with an environment-to-pig transmission rate (*atransmit*) when they go on a *T. solium* eggs contaminated cell or when they ingested contaminated food. Farmers give contaminated food to their pigs with a specific risk parameter (*food*). For animals less than 150 days-old, compared to adult pigs, transmission rate is twice more important for young male and 1.5 times more for young female pigs.

The sole pig-to-farmer transmission affect **Farmers** agents only through self-consuming of one of their own pigs, with a weekly probability for eating one of his/her own pig (*fautoconso*); they can



develop an adult tapeworm (with a probability of 70%), and may contaminate their environment with a fixed probability corresponding to the frequency of open defecation. Transmission from pigs to humans in general population is not considered in our preliminary model, assuming that pigs are traded to distant urban market and not for the local rural population.

*Evolution:* cysts are then immature and pigs have a latent status against cysticercosis; after 9-13 weeks [43], pigs acquire a positive status and cysts become mature and infectious to humans. After 70-100 weeks, cysts become caseous and non-infectious to human.

### 3. Sensitivity analysis

We conducted a global sensitivity analysis to identify the parameters that influence the most the output variability, following the methodology developed in Lamboni, Makowski, Lehuger, Gabrielle and Monod [44] and similar to that performed in Lurette, Touzeau, Lamboni and Monod [45] and Courcoul, Monod, Nielen, Klinkenberg, Hogerwerf, Beaudeau and Vergu [46]. Various scenarios were run, each of them being characterized by a specific combination of parameter values, in order to relate the variability obtained for the outputs to that induced by the input parameters.

#### 3.1 Outputs and factors

We tested the model sensitivity to all parameters that were estimated from the literature, from expert knowledge or field data. Therefore, we performed the sensitivity analysis on 12 epidemiological parameters, also called « factors », given in Table 1. We studied the influence of the variations of these parameters on the weekly apparent prevalences of *T.solium* cysticercosis in pigs whatever cysts are alive or dead, over a period of 10 years.

**Table 1 Model parameters and range for sensitivity analysis**

Name	Description	Values tested
$p0$	<i>T. solium</i> cysticercosis prevalence in pigs at initialization	0 ; 0.1 ; 0.2 ; 0.3
$esurv$	Weekly survival rate of <i>T.solium</i> eggs in environment	0.9; 0.99; 0.999; 0.9999
$edefec$	frequency of open defecation by human population	0.05 ; 0.1 ; 0.15 ; 0.2
$etapew$	Adult tapeworm incidence in human population	0.005 ; 0.01 ; 0.015 ; 0.02
$fautoconso$	Weekly probability for eating one of his/her own pig -> risk for <i>T.solium</i> pig-to-farmer transmission	0 ; 0.02; 0.04; 0.06
$treat$	Weekly probability for treating tapeworm in the human population	0 ; 0.02; 0.04; 0.06
$atransmit$	theoretical environment-to-pig cysticercosis transmission rate	0.1 ; 0.4 ; 0.7 ; 1
$aversion$	farmer aversion for <i>T.solium</i> during trade (refusal rate when the diagnostic is positive)	0 ; 0.25 ; 0.5 ; 0.75
$food$	Annual probability for contaminated food given to pigs	0 ; 0.03 ; 0.06 ; 0.09
$aimport$	Probability for newly imported pig to be infected by <i>T.solium</i>	0 ; 0.1 ; 0.2 ; 0.3
$nbimport$	Weekly number of distant pigs imported and available at the market for each type (adult, piglet and fattening pig)	5 ; 10 ; 15 ; 20
$range$	range of neighboring cells/patch where pigs could scavenge	0 ; 2 ; 4 ; 6

### 3.2 Simulation experiments

We used an experiment design computing the 12 factors with 4 values (i.e. levels) for each factor. As our model is stochastic, each combination of levels of factors, i.e. each parameter set or “scenario”, was replicated 5 times. Since the full factorial design would correspond to  $4^{12}$  scenarios ( $5 \times 4^{12}$  simulations), which would be not feasible for computational reasons, we used a fractional factorial design to reduce the size of experiments while capturing efficiently the effects of the factors on the outputs, i.e. the weekly prevalence.

A fractional factorial design of resolution 5 was defined to estimate the main effects and two-factor interactions, provided higher order interactions are assumed to be negligible [47]. Therefore, a resolution-5 design for 12 factors was obtained with 4096 scenarios, which corresponds to 20480 simulations with 5 replications. The experimental design was generated using R version 3.3.2 [48] and PLANOR R package [49]. The Qualipig model developing under Cormas software was implemented from R thanks to functions (developped by B. Bonte and P. Bommel) prefiguring the (unofficial) library *RCormas*.

### 3.3 Multivariate sensitivity analysis

To compare the influence of factors on the outputs over time, i.e. *T. solium* prevalences PrevT, PrevA, PrevF, and PrevP, obtained with the fractional factorial design described above, we used a method developed by Lamboni, Makowski, Lehuger, Gabrielle and Monod [44]. The results of simulation experiments are recorded as tables with one row for each scenario and one column for each output time point (500 weekly time points for each output prevalence). This method allows to analyze simultaneously variables potentially correlated, i.e. the successive time points of the output. Briefly, it consists in two main steps. The first step involves a principal component analysis (PCA). PCA first component (Comp1) is defined as the first eigenvector associated with the largest eigenvalue. Comp1 is the linear combination of the variables (i.e. the columns of our data frame) that explains the maximum of variability (i.e. inertia) between scenarios. The second component is the second best combination to explain the variability, conditionally on being orthogonal to the first component. The PCA provides a score on each component for each row (i.e. scenario) of the data table. The second step uses an ANOVA, including the main effects and the two-factor interactions for all factors and implemented on the PCA scores for each of the two components. Sensitivity indices (SI), corresponding to the main effect or to interactions, and total sensitivity, corresponding to the sum of the main effects and interactions, were calculated for each factor and for each component. The generalized sensitivity indices (GSI) are the means of the PC1 and PC2 indices weighted by the PC percentages of inertia. This analysis was performed with the R software version 3.3.2 [48] and the *multisensi* package [44].

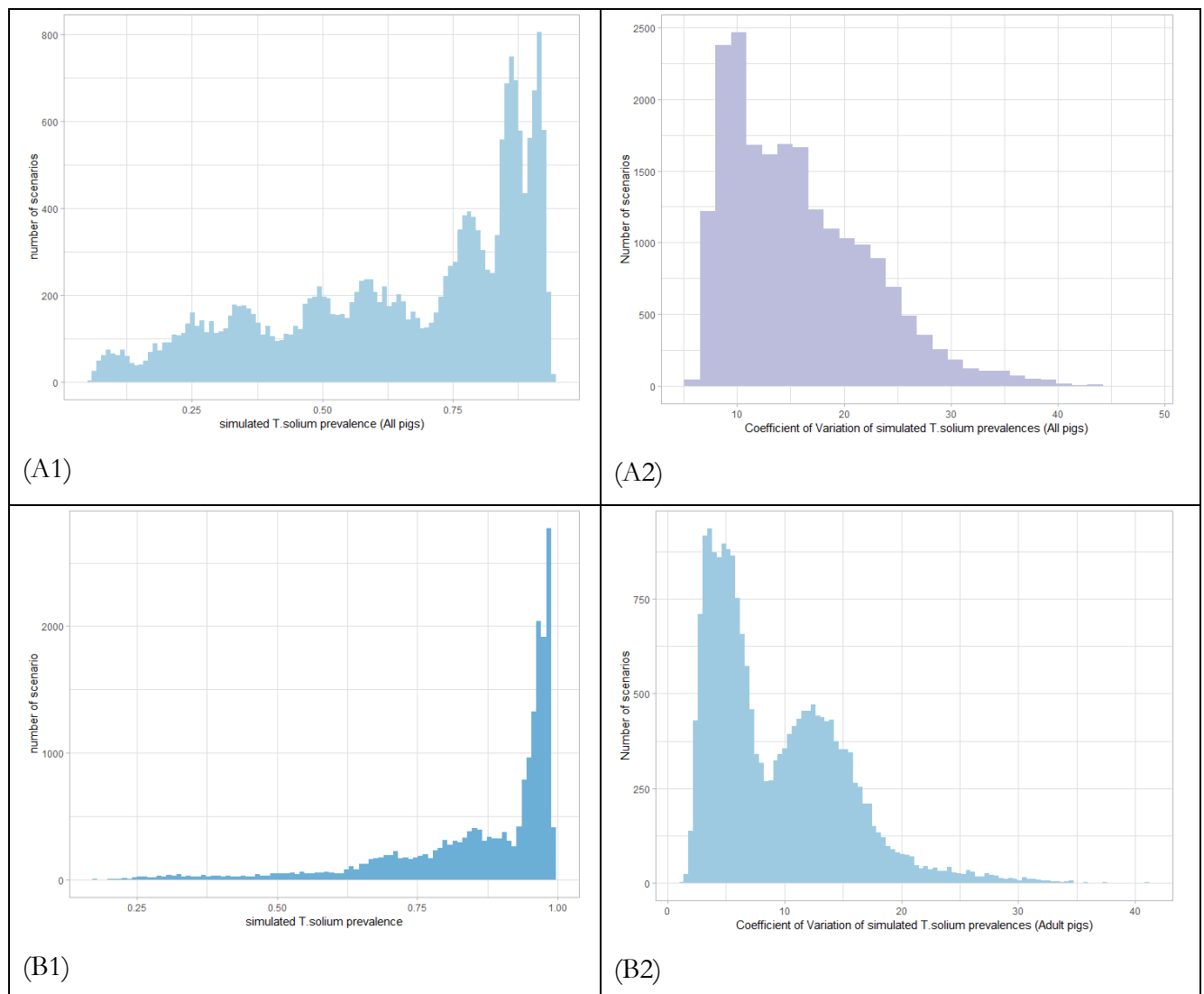
## 4. Results

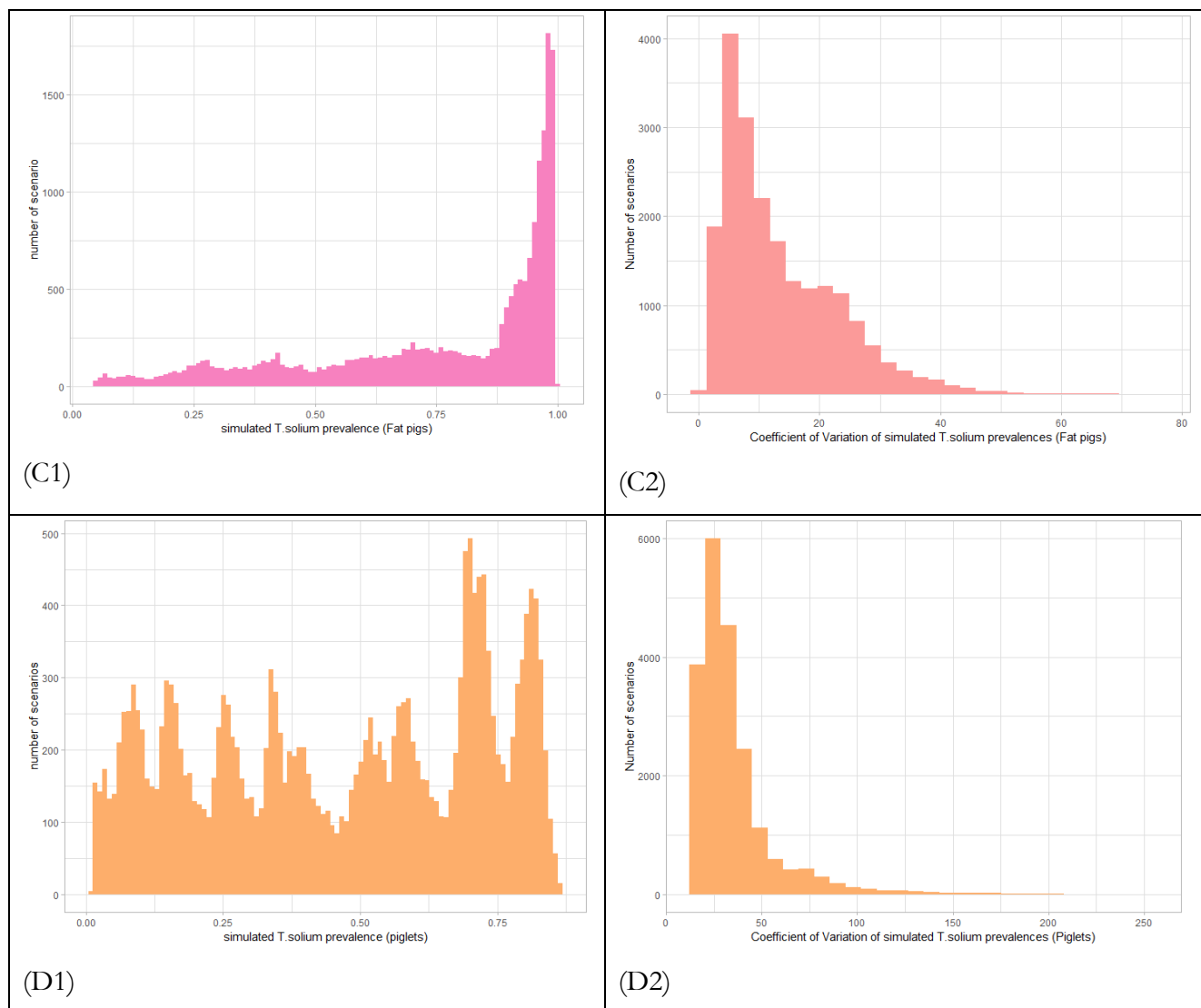
### 4.1 Mean prevalence

For each scenario, prevalences over time were averaged and a coefficient of variation was computed. The total mean prevalence for adult pigs (B1) was 86%, with a minimum of 17.5% and a maximum of 99%. Within scenarios, the variability between time steps was low, from 0 to 20% (B2). For fattening pigs (C1), mean prevalences range from 4% to 99% with a mean value of

75% and an increasing coefficient of variation (C2). Mean prevalences for piglets show a strong heterogeneity between scenarios (D1), from 1% minimum to 87% maximum, with a total mean prevalence of 47%, and a strong variation within scenarios as shows the Figure 3 (D2).

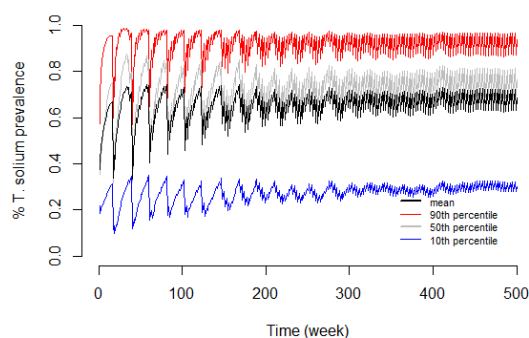
At each time step from 0 to 500 weeks (i.e. 10 years) and for each scenario, the average prevalence was calculated over the 5 replications. Figure 4 displays the percentiles of the average prevalences for the complete set of 4096 scenarios for the 4 output variables. It shows a global increase of prevalence over time tending to a steady state, but it shows also a high variability. In 10% of the scenarios (i.e. 10<sup>th</sup> percentile), the pig population is infected at 30% for the total population, 70% for adults, 40% for fattening pigs, and 10% for piglet. For 10% of the scenarios (i.e. 90<sup>th</sup> percentile), the pig population is entirely infected.



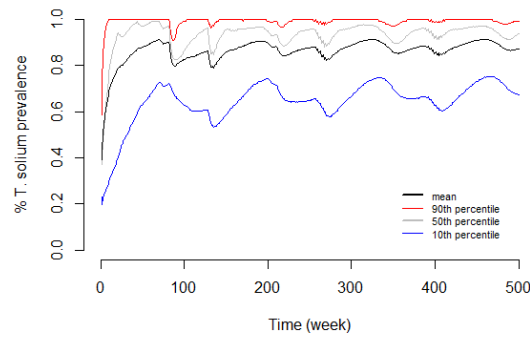


**Figure 3** Distribution of mean prevalence and coefficient of variation for 20480 scenarios (A: all pigs; B: adult pigs only; C: fat pigs only; D: piglets only): Mean (left); coefficient of variation (right).

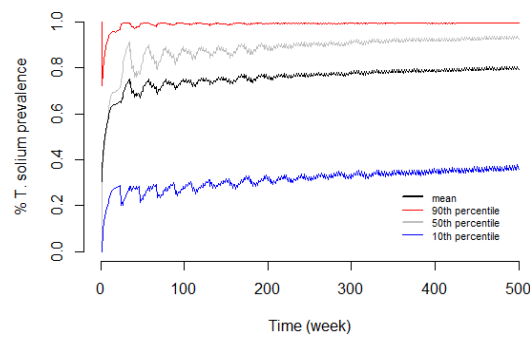
(A)



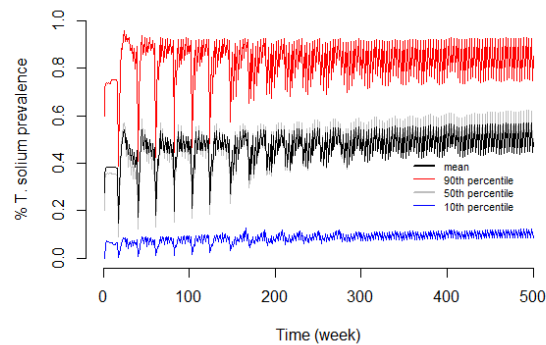
(B)



(C)



(D)

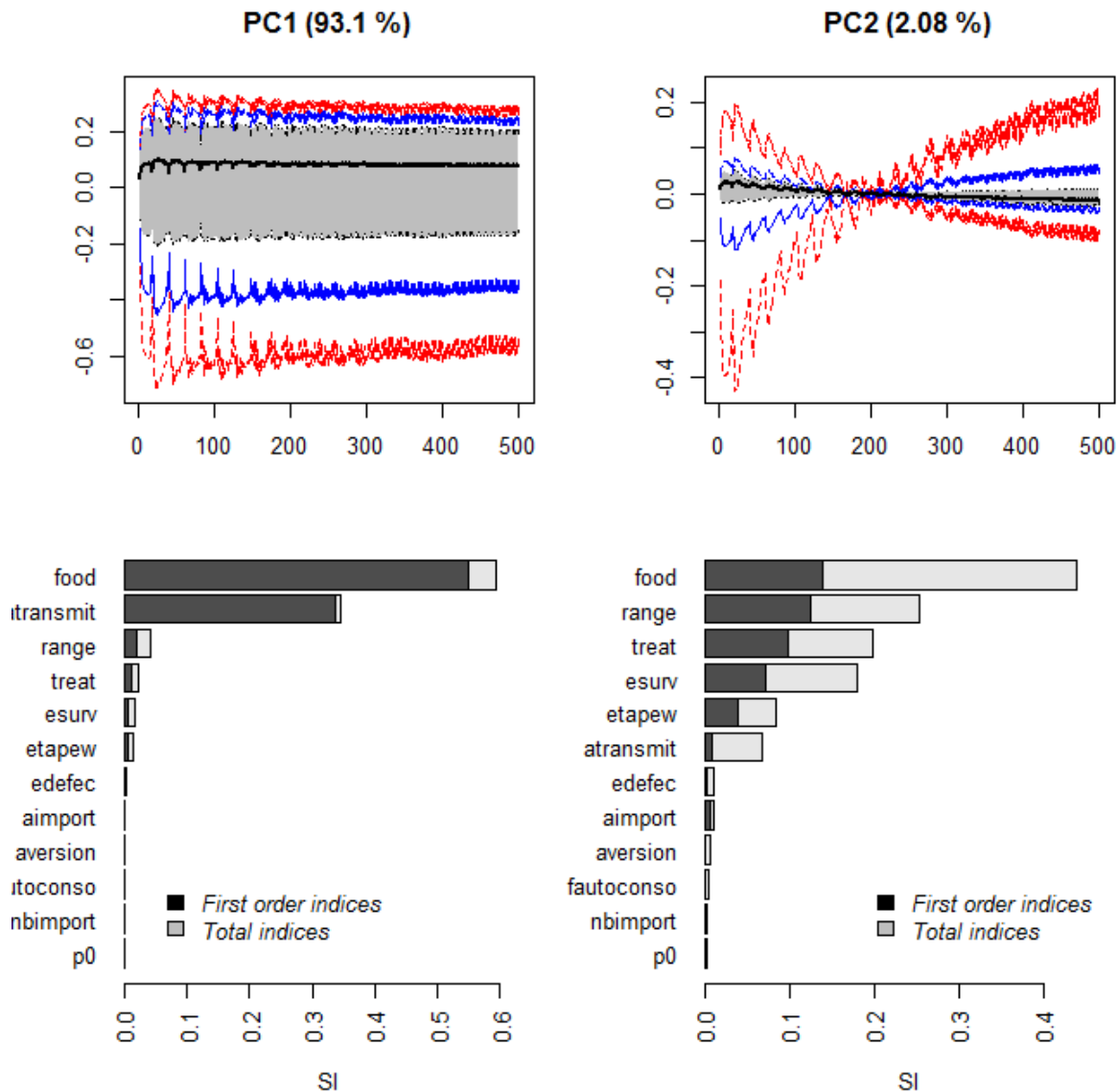


**Figure 4** Percentiles of the average prevalence at each time step (A: all pigs; B: adult pigs only; C: fat pigs only; D: piglets only). At each time step, percentiles are calculated across the 4096 prevalences averaged over the 5 replications per scenario: mean (plain line); 10<sup>th</sup> percentile (blue line), 50<sup>th</sup> percentile (grey line); 90<sup>th</sup> percentile (red line).

#### 4.2 Influence of factors over time

For pigs, whatever the stage/age (PrevT), the inertia proportions show that the first two principal components explain more than 95% of the total variability amongst the simulated scenarios. The first component (PC1) represents 93.1% of the total inertia. The aim of the upper row (Figure 5) is to show what the components look like with respect to the output variables; here, for the first

principal component, it shows that all time steps have comparable weights, corresponding to an average prevalence effect but showing also some extreme low values (red curves). The lower row of Figure 5 contains the bar plot of sensitivity indices for each principal component. It shows that the first component is influenced mainly by two factors: *food*, i.e. the annual risk for contaminated food given to pigs, and *atransmit*, i.e. the theoretical environment-to-pig cysticercosis transmission rate. The factor *food* contributed to 55% ( $SI=0.55$ ) of the variability for the first principal component, and the factor *atransmit* contributed to 34% ( $SI=0.34$ ). For all parameters, the contributions of their main effect and their two-factor interactions are similar. Figure 5 (upper row) shows that the second principal component (PC2), which explains only 2% of the total inertia, captures the contrast in the prevalence's dynamics between the beginning (i.e. the 5 first years) and the end of the simulation (the 5 last years). For the second component, the factors explaining more variability differ partly from the first component (lower row). The second principal component is again influenced mainly by *food*, i.e. the annual risk for contaminated food given to pigs, although less strongly ( $SI=0.12$ ), but also by *range*, i.e. the range of neighboring cells where pigs could scavenge ( $SI=0.058$ ), *treat*, i.e. the weekly probability for treating tapeworm in the human population ( $SI=0.038$ ), *esurv* i.e. the weekly survival rate of *T.solium* eggs in environment ( $SI=0.027$ ), and *etapen*, i.e. the adult tapeworm incidence in human population ( $SI=0.04$ ) and, on a lesser extent, *atransmit* i.e. the theoretical environment-to-pig cysticercosis transmission rate. However, these 6 parameters explained only 30% of the variability. Here, the two-factors interactions contribute more to the inertia than major effects. The multivariate sensitivity analysis was implemented for prevalence outputs only for adult (prevA), fat pigs (prevF), and piglets (prevP) and it revealed the same influence for each of the above factors.



**Figure 5** Plots for the PCA multivariate sensitivity analysis of the qualipig model (all ages). Upper subplots: functional boxplots of the principal components, with time on the x-axis and *T. solium* prevalence contribution on the y-axis (red curves: extreme values, blue: 1/10 and 9/10 percentiles, grey area: inter-quartile, black median); Lower subplots: sensitivity indices (dark grey: first order indices, light grey: total indices).

## 5. Discussion

The main objective of this work was the identification of the key internal parameters of the QualiPig model using a multivariate sensitivity analysis before implementing the model to evaluate the impact of individual and collective control measures against *T. solium* cysticercosis. The model developed in this study is a simplified version of a “small-scale pig production basin/area” in developing country, obtained by considering basic farming and trade practices in



connection with a live animal market. Parameters estimation and sensitivity analysis in our agent-based model is thus essential to improve the consistency of the simulated outputs [50].

**Modeled outputs** - Numerous studies carried out in African countries report seroprevalences for *T. solium* Ag in local swine populations ranging from 0 to 50% - 29% [51], from 0 to 39.6% in Burkina Faso [17], 34.9% in Mozambique [52], 3.2-46.7% in Tanzania [53], from 4.35% to 32.8% in Kenya [54, 55], from 14 to 34% in south Africa [56], and 21% at slaughterhouse. Levels of prevalence simulated by our model are high in comparison with the observed prevalences of *T. solium* in pigs in Madagascar where *T. solium* infections are responsible for 22% of the total condemned carcasses and organs during meat inspection at abattoir, and 14.8% in periurban small-scale pig farms around the capital Antananarivo [42, 57, 58]. Average simulated prevalences differed also according the animal stage: piglet 47%, fattening pig 75%, adult 86%; these results are much higher than in observed situation [59] where seroprevalences were 6.8% for piglets, 10.4% for fattening pigs, and 25% for adults suggesting the need for a weighing or a too strong exposure towards contaminated environment with *T. solium* eggs.

**Parameters of the model** - The model is mainly sensitive to two major parameters, *food* and *atransmit*, and, to a lesser extent, to 4 other parameters: *range*, *esurv*, *etapew*, and *treat*. These six key parameters can be grouped in two categories. The first category gathers *food* and *range*, which are both related to pig exposure to *T. solium* egg contaminated materials. The second category contains parameters that influence the presence of *T. solium* eggs in environment, i.e. eggs excretion and survival in environment, and eggs infection capacity.

The parameter *food*, i.e. the risk for pigs to eat contaminated food given by farmer, is related directly to the ingestion of viable eggs contaminating non-controlled feed, e.g., restaurant swill, vegetable (irrigated with sewage containing human feces), kitchen wastes, or contaminated water [60-63]. The *food* parameter is the most influent parameter on the prevalence in pigs over time. The probabilities tested were equivalent to a distribution of contaminated food to pigs with a frequency of 0, 1, 2 and 3 times only per year. Such a small difference seems to have a major influence on the model outputs showing the priority for farmers to control the sanitary quality of the pig diet. The parameter *range*, i.e. the range of neighboring cells where pigs could scavenge, gives indication about the area where animals have access to human feces in and around farmstead. Keeping pigs under a free range system increases the risk of the pig acquiring cysticercosis [4, 17, 51, 64]. In real life, few data are available to define the home range of scavenging pigs: Only Thomas, de Glanville, Cook and Fevre [39], in Kenya, mentioned that pigs could travel 4km in a 12 hour period and had a mean home range of approximately 10,000 m<sup>2</sup>. Data from Malagasy context would be much required to complete our model. Moreover, the

range changes according pig behavior and infection level: Copado, de Aluja, Mayagoitia and Galindo [65] identified differences between pigs amongst the social group of rural pigs; the dominant pig has a priority access to food, which could explain the presence of few massively infected animals. Scavenging range varies also during seasons according the availability of food. Infected animals are also more passive and their mobility is altered [66]. Natural social hierarchy, behavioral changes through seasons and influence of the parasite on mobility should be included in the model. This first category of influencing factors confirms the common recommendations to keep the pigs enclosed and to provide safe feed [36]. Control measures which would reduce the probability for pigs to ingest contaminated food, water or wastes would be very efficient. They involve pig- or farm-level biosecurity measures such as a better control of the food quality, i.e. limitation of swill or crude vegetables in diet, promotion of improved pig feed, sanitary control of drinking water, and limitation of pig roaming around the farm or around latrines. However, further studies may be relevant to identify and quantify at-risk pig feed, but research programs promoting economical pig diet based on local raw materials or agro-industrial by-products are still needed, along with sociological and economic studies to identify constraints for adopting improved pig feed in the Malagasy situation [25].

In the second category, the four parameters are related to environmental contamination by *T. solium* eggs. The values tested for *atransmit* i.e. the theoretical environment-to-pig cysticercosis transmission rate, were 0.1 ; 0.4 ; 0.7 ; 1, which indicated that few information were available about this parameter. the major influence of the transmission rate that we observed for our model had already be documented by Santamaría, Plancarte and Aluja [67] who showed experimentally that, with only 10 eggs of *T. solium*, pigs have 75% risk to be infected, and with 1000 eggs inoculated to pigs, the risk is 100%. Consequently, in our model, we can make the assumption that this parameter may be strong and close to 1. In term of prevention strategy, controlling this parameter might be effective only by vaccinating pigs and limiting the transmission of infective eggs to susceptible pigs. Pig vaccination trials under Malagasy conditions still need to be evaluated since, depending on the candidate vaccine, two or three immunizations are required for 2–3 month-old piglets in association with 30 mg/kg oxfendazole [68, 69]. However, since the detection of taeniid DNA does not imply viability of eggs, the transmission risk remains difficult to estimate under field conditions and depend on the parameter *esurv*, i.e. the survival rate of *T.solium* eggs in environment; Taeniid (*T. saginata*) eggs have been found to survive in the environment for several months but suffer from desiccation [41, 70, 71]. It may explain the maintenance of the disease despite the apparent low prevalence of adult tapeworm carriers [1, 72]. As Dixon et al. [73] mentioned in their review about taeniidae

family transmission models, we observed also that egg death rate is a highly influential and uncertain parameter in our model, highlighting the need for research, in tropical situations, to consolidate biological data about *T. solium* cysticercosis life cycle, in particular during the free stage of eggs in environment. The eggs survival rate in environment depends on physical and chemical parameters, i.e. rainfall, soil pH, temperature, and the variability of this parameter according seasons and soils should be taken into account in our model.

Survival of eggs in environment depend also on intervention of agents, i.e. cleaning procedures to reduce or eliminate the eggs load in cells but, above all, limiting the incidence (*etapew*) of tapeworm infection by promoting anthelmintic treatments in human. In our model, the parameter *etapew* corresponds to the adult tapeworm incidence in human population. In Madagascar, Rasamoelina-Andriamanivo, Porphyre and Jambou [1] estimated the prevalence for *T. solium* in human population to 1% but gave no information about incidence. Estimation of the prevalence and incidence of tapeworm carrier in human population is still a challenge. Tapeworm carriers are diagnosed with various technics: direct observation (self-detection), coproparasitology, or ELISA developed for the detection of coproAntigen on fecal samples [72, 74]. Adult tapeworms have a high egg production capacity, producing less than 1000 proglottids, each with approximately 50,000 eggs [75]. Authors described a prevalence of tapeworm carriers from 1 to 10% of the human population in endemic countries [8, 76-79]. In China: incidence rate varied from 0.14% to 3.2% in the endemic areas [80]. In Mexico, incidence is estimated to 1.3% vs 2.6% in Guatemala, Honduras and Peru, while a residual incidence rate of 3.3 tapeworm carriers for 100,000 persons was observed in Colombia after a public health control program [81].

In our model, this parameter has a low but significant influence on the final outputs and should be investigated considering the lack of reference for Madagascar. As it was implemented in Mexico [82], we recommend setting up an active surveillance system for the control of taeniasis based on knowledge strengthening of clinicians in health center, public awareness through education courses and media, systematic interviews of patients in health centers to promote self-detection, and immediate treatment of the patient, members of his/her family, and the pig owners that provide them pork. The last parameter, *treat*, i.e. the weekly probability for treating tapeworm in the human population, has a direct relationship with the incidence of tapeworm carrier (*etapew*) and show a moderate influence on the total prevalence. In Madagascar, in absence of available data, this parameter may be of low value considering that accessibility to anthelmintic chemoprophylaxis is difficult in most of the Malagasy regions [83]. However, increasing this parameter in the model may mimic a mass drug administration to the whole human population with a positive impact of the *T. solium* occurrence in pigs, which has been

considered as a key control measure against TS [84]. Therefore, a more explicit representation of the spatial distribution of human tapeworm carriers and areas where *T. solium* infective eggs are distributed may enrich our model, which may help for designing control scenarios based on targeted human treatment. Indeed, treating humans based on their proximity to infected pigs may be relevant to modelled, since human tapeworm carriers and pigs with viable *T. solium* cyst infection are geographically correlated in endemic areas [85].

## 6. Conclusion

The QualiPIG model provides a tool to better understand the current situation of *T. solium* epidemiology in small-scale pig farms according animal behavior, farming practices and the local food chain in the Malagasy context of small-scale pig farming. Our agent-based simulation model may help, as a tool for elicitation between farmers, health services, and traders, in identifying the impact of various control measures at individual and collective levels on the occurrence of cysticercosis, by varying the value of exogenous biological, epidemiological, economic and human factors. However, it shows also the need for geographical and sociological studies to better take into account the human behaviors and the spatial distribution of constraints that increase the risk for *T. solium* contamination in pigs.

## References

- [1] H. Rasamoelina-Andriamanivo, V. Porphyre, R. Jambou, Control of cysticercosis in Madagascar: beware of the pitfalls, *Trends Parasitol* 29(11) (2013) 538-547
- [2] E. Assana, F. Amadou, E. Thys, M.W. Lightowers, A.P. Zoli, P. Dorny, S. Geerts, Pig-farming systems and porcine cysticercosis in the north of Cameroon, *J Helminthol* 84(04) (2010) 441-446.
- [3] H.A. Ngowi, A.A. Kassuku, H. Carabin, J.E.D. Mlangwa, M.R.S. Mlozi, B.P. Mbilinyi, A.L. Willingham, Spatial clustering of porcine cysticercosis in Mbulu district, Northern Tanzania, *PLoS Negl Trop Dis* 4(4) (2010) e652-e652.
- [4] A. Pondja, L. Neves, J. Mlangwa, S. Afonso, J. Fafetine, A.L. Willingham, S.M. Thamsborg, M.V. Johansen, Prevalence and Risk Factors of Porcine Cysticercosis in Angónia District, Mozambique, *PLoS Negl Trop Dis* 4(2) (2010) e594-e594.
- [5] R.C. Krecek, L.M. Michael, P.M. Schantz, L. Ntanjana, M.F. Smith, P. Dorny, L.J.S. Harrison, F. Grimm, N. Praet, A.L. Willingham III, Prevalence of *Taenia solium* cysticercosis in swine from a community-based study in 21 villages of the Eastern Cape Province, South Africa, *Vet. Parasitol.* 154(1-2) (2008) 38-47.
- [6] R.C.A. Thompson, J.V. Conlan, Emerging issues and parasite zoonoses in the SE Asian and Australasian region, *Vet. Parasitol.* 181(1) (2011) 69-73.
- [7] F. Martinez-Hernandez, D.E. Jimenez-Gonzalez, P. Chenillo, C. Alonso-Fernandez, P. Maravilla, A. Flisser, Geographical widespread of two lineages of *Taenia solium* due to human migrations: Can population genetic analysis strengthen this hypothesis?, *Infection, Genetics and Evolution* 9(6) (2009) 1108-1114.
- [8] L. Michelet, J.-F. Carod, M. Rakotondrazaka, L. Ma, F. Gay, C. Dauga, The pig tapeworm *Taenia solium*, the cause of cysticercosis: Biogeographic (temporal and spatial) origins in Madagascar, *Mol Phylogenet Evol* 55 (2010) 744-750.
- [9] D. Engels, C. Urbani, A. Belotto, F. Meslin, L. Savioli, The control of human (neuro)cysticercosis: which way forward?, *Acta Trop* 87(1) (2003) 177-182.

- [10] N. Praet, N. Speybroeck, R. Manzanedo, D. Berkvens, D. Nsime Nforninwe, A. Zoli, F. Quet, P.-M. Preux, H. Carabin, S. Geerts, The disease burden of *Taenia solium* cysticercosis in Cameroon, *PLoS Negl Trop Dis* 3(3) (2009) e406-e406.
- [11] P. Dorny, N. Praet, N. Deckers, S. Gabriel, Emerging food-borne parasites, *Vet. Parasitol.* 163(3) (2009) 196-206.
- [12] H. Carabin, R.C. Krecek, L.D. Cowan, L. Michael, H. Foyaca-Sibat, T. Nash, A.L. Willingham, Estimation of the cost of *Taenia solium* cysticercosis in Eastern Cape Province, South Africa, *Trop. Med. Int. Health* 11(6) (2006) 906-916.
- [13] A. Zoli, O. Shey-Njila, E. Assana, J.-P. Nguekam, P. Dorny, J. Brandt, S. Geerts, Regional status, epidemiology and impact of *Taenia solium* cysticercosis in Western and Central Africa, *Acta Trop* 87(1) (2003) 35-42.
- [14] H. Carabin, C.M. Budke, L.D. Cowan, A.L. Willingham III, P.R. Torgerson, Methods for assessing the burden of parasitic zoonoses: echinococcosis and cysticercosis, *Trends Parasitol* 21(7) (2005) 327-333.
- [15] N. Praet, K. Kanobana, C. Kabwe, V. Maketa, P. Lukanu, P. Lutumba, K. Polman, P. Matondo, N. Speybroeck, P. Dorny, J. Sumbu, *Taenia solium* cysticercosis in the Democratic Republic of Congo: how does pork trade affect the transmission of the parasite?, *PLoS Negl Trop Dis* 4(9) (2010) e817-e817.
- [16] S. Costard, V. Porphyre, S. Messad, S. Rakotondrahanta, H. Vidon, F. Roger, D.U. Pfeiffer, Multivariate analysis of management and biosecurity practices in smallholder pig farms in Madagascar, *Prev Vet Med* 92(3) (2009) 199-209.
- [17] R. Ganaba, N. Praet, H. Carabin, A. Millogo, Z. Tarnagda, P. Dorny, S. Hounton, A. Sow, P. Nitiéma, L.D. Cowan, Factors associated with the prevalence of circulating antigens to porcine cysticercosis in three villages of Burkina Faso, *PLoS Negl Trop Dis* 5(1) (2011) e927.
- [18] H.H. García, A.E. Gonzalez, C.A.W. Evans, R.H. Gilman, *Taenia solium* cysticercosis, *Lancet* 362(9383) (2003) 547-556.
- [19] S. Geerts, A. Secka, T. Marcotty, R. De Deken, E. Van Marck, Porcine cysticercosis and risk factors in the Gambia and Senegal, *J Parasitol Res* 2010 (2010).
- [20] K.D. Murrell, P. Dorny, A.P. Flisser, WHO/FAO/OIE Guidelines for the surveillance, prevention and control of taeniosis/cysticercosis, FAO, OIE, WHO, Paris, 2005.
- [21] E. Sarti, V. Rajshekhar, Measures for the prevention and control of *Taenia solium* taeniosis and cysticercosis, *Acta Trop* 87(1) (2003) 137-143.
- [22] A. Roepstorff, P. Nansen, Epidemiology and control of helminth infections in pigs under intensive and non-intensive production systems, *Vet. Parasitol.* 54(1-3) (1994) 69-85.
- [23] P.R. Torgerson, C.N.L. Macpherson, The socioeconomic burden of parasitic zoonoses: Global trends, *Vet. Parasitol.* 182(1) (2011) 79-95.
- [24] C.N.L. Macpherson, Human behaviour and the epidemiology of parasitic zoonoses, *Int J Parasit* 35(11-12) (2005) 1319-1331.
- [25] F.P. Lekule, N.C. Kyvsgaard, Improving pig husbandry in tropical resource-poor communities and its potential to reduce risk of porcine cysticercosis, *Acta Trop* 87(1) (2003) 111-117.
- [26] C. Le Page, M. Etienne, F. Bousquet, Using Dynamics Spatial Entities in Agent-Based Simulations, (2001).
- [27] F. Bousquet, I. Bakam, H. Proton, C. Le Page, Cormas : Common-Pool Resources and Multi-Agent Systems, *Lecture Notes in Artificial Intelligence* 1416 (1998) 826-837.
- [28] L. Tesfatsion, Agent-Based Computational Economics: Growing Economies From the Bottom Up, *Artificial Life* 8(1) (2002) 55-82.
- [29] S. Farolfi, C. Lepage, M. Tidball, P. Bommel, Management of livestock effluents in Reunion: use of a multi-agent system to analyse the economic behaviour of players.
- [30] C. Linard, N. Ponçon, D. Fontenille, E.F. Lambin, A multi-agent simulation to assess the risk of malaria re-emergence in southern France, *Ecological Modelling* 220(2) (2009) 160-174.
- [31] H. Devillers, J.R. Lobry, F. Menu, An agent-based model for predicting the prevalence of *Trypanosoma cruzi* I and II in their host and vector populations, *Journal of Theoretical Biology* 255 (2008) 307-315.
- [32] V. Grimm, Individual-Based Models, in: J. Editors-in-Chief: Sven Erik, F. Brian (Eds.), *Encyclopedia of Ecology*, Academic Press, Oxford, 2008, pp. 1959-1968.
- [33] V. Grimm, U. Berger, F. Bastiansen, S. Eliassen, V. Ginot, J. Giske, J. Goss-Custard, T. Grand, S.K. Heinz, G. Huse, A. Huth, J.U. Jepsen, C. Jørgensen, W.M. Mooij, B. Müller, G. Pe'er, C. Piou, S.F. Railsback, A.M. Robbins, M.M. Robbins, E. Rossmanith, N. Rüger, E. Strand, S. Souissi, R.A. Stillman, R.

- Vabø, U. Visser, D.L. DeAngelis, A standard protocol for describing individual-based and agent-based models, *Ecological Modelling* 198(1–2) (2006) 115–126.
- [34] V. Grimm, U. Berger, D.L. DeAngelis, J.G. Polhill, J. Giske, S.F. Railsback, The ODD protocol: A review and first update, *Ecological Modelling* 221(23) (2010) 2760–2768.
- [35] B. Müller, F. Bohn, G. Dreßler, J. Groeneveld, C. Klassert, R. Martin, M. Schlüter, J. Schulze, H. Weise, N. Schwarz, Describing human decisions in agent-based models – ODD + D, an extension of the ODD protocol, *Environmental Modelling & Software* 48(0) (2013) 37–48.
- [36] F. Madec, D. Hurnik, V. Porphyre, E. Cardinale, Good practices for biosecurity in the pig sector – Issues and options in developing and transition countries, FAO, Rome, 2010.
- [37] J.-Y. Dourmad, M. Étienne, A. Valancogne, S. Dubois, J. van Milgen, J. Noblet, InraPorc: a model and decision support tool for the nutrition of sows, *Animal Feed Science and Technology* 143 (2008) 372–386.
- [38] J. van Milgen, A. Valancogne, S. Dubois, J.-Y. Dourmad, B. Sève, J. Noblet, InraPorc: A model and decision support tool for the nutrition of growing pigs, *Animal Feed Science and Technology* 143(1–4) (2008) 387–405.
- [39] L. Thomas, W. de Glanville, E. Cook, E. Fevre, The spatial ecology of free-ranging domestic pigs (*Sus scrofa*) in western Kenya, *BMC Vet Res* 9(1) (2013) 46.
- [40] U. Braae, P. Magnussen, F. Lekule, W. Harrison, M. Johansen, Temporal fluctuations in the seroprevalence of *Taenia solium* cysticercosis in pigs in Mbeya Region, Tanzania, *Parasit Vectors* 7(574) (2014).
- [41] B. Ilsøe, N.C. Kyvsgaard, P. Nansen, S.A. Henriksen, A study on the survival of *Taenia saginata* eggs on soil in Denmark, *Acta Vet Scand* 31(2) (1990) 153–8.
- [42] S.M. Vololompanahy, Cysticercose porcine dans les zones péri-urbaines d'Antananarivo : séroprévalences et facteurs de risque, Faculté de médecine, Université d'Antananarivo, 2017, p. 87.
- [43] M. Verástegui, A. González, R.H. Gilman, C. Gavidia, N. Falcón, T. Bernal, H.H. Garcia, Experimental infection model for *Taenia solium* cysticercosis in swine, *Vet. Parasitol.* 94(1–2) (2000) 33–44.
- [44] M. Lamboni, D. Makowski, S. Lehuger, B. Gabrielle, H. Monod, Multivariate global sensitivity analysis for dynamic crop models, *Field Crops Research* 113(3) (2009) 312–320.
- [45] A. Lurette, S. Touzeau, M. Lamboni, H. Monod, Sensitivity analysis to identify key parameters influencing Salmonella infection dynamics in a pig batch, *Journal of Theoretical Biology* 258(1) (2009) 43–52.
- [46] A. Courcoul, H. Monod, M. Nielen, D. Klinkenberg, L. Hogerwerf, F. Beaudeau, E. Vergu, Modelling the effect of heterogeneity of shedding on the within herd *Coxiella burnetii* spread and identification of key parameters by sensitivity analysis, *Journal of Theoretical Biology* 284(1) (2011) 130–141.
- [47] A. Kobilinsky, Les plans factoriels, in: J.-J. Driesbeke, J. Fine, G. Saporta (Eds.), *Plans d'expériences: applications à l'entreprise*, Editions Technip, Paris, 1997, pp. 69–209.
- [48] R development core team, R: A language and environment for statistical computing, the R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2011.
- [49] A. Kobilinsky, A. Bouvier, H. Monod, PLANOR: an R package for the automatic generation of regular fractional factorial designs. R package version 1.3–6., 2017.
- [50] G.M. Dancik, D.E. Jones, K.S. Dorman, Parameter estimation and sensitivity analysis in an agent-based model of *Leishmania major* infection, *Journal of Theoretical Biology* 262(3) (2010) 398–412.
- [51] M.A. Widdowson, A.J.C. Cook, J.J. Williams, F. Argas, I. Rodriguez, J.L. Dominguez, R. Rodriguez, Investigation of risk factors for porcine *Taenia solium* cysticercosis: a multiple regression analysis of a cross-sectional study in the Yucatan Peninsula, Mexico, *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 94(6) (2000) 620–624.
- [52] A. Pondja, L. Neves, J. Mlangwa, S. Afonso, J. Fafetine, A.L. Willingham, S.M. Thamsborg, M.V. Johansen, Prevalence and risk factors of porcine cysticercosis in Angonia District, Mozambique, *PLoS Negl Trop Dis* 4 (2010).
- [53] H.A. Ngowi, A.A. Kassuku, G.E.M. Maeda, M.E. Boa, H. Carabin, A.L. Willingham Iii, Risk factors for the prevalence of porcine cysticercosis in Mbulu District, Tanzania, *Vet. Parasitol.* 120(4) (2004) 275–283.
- [54] E. Eshitera, S. Githigia, P. Kitala, L. Thomas, E. Fevre, L. Harrison, E. Mwihia, R. Otieno, F. Ojiambo, N. Maingi, Prevalence of porcine cysticercosis and associated risk factors in Homa Bay District, Kenya, *BMC Vet Res* 8(1) (2012) 234.
- [55] P. Nguhiu, L. Kamau, K. Kinyua, P. Matonge, Seroprevalence of Porcine Cysticercosis and Associated Risk Factors in Pigs Slaughtered in Abattoirs in Thika, Kiambu County, Kenya, *Journal of Life Sciences* 11 (2017) 321–326.

- [56] A.M. Tsotetsi-Khambule, S. Njiro, T.C. Katsande, O.M.M. Thekiso, L.J.S. Harrison, Sero-prevalence of *Taenia* spp. infections in cattle and pigs in rural farming communities in Free State and Gauteng provinces, South Africa, *Acta Trop* 172 (2017) 91-96.
- [57] V. Porphyre, M. Betson, H. Rabazanahary, Y. Mboussou, N.J. Zafindraibe, H. Rasamoelina-Andriamanivo, S. Costard, D.U. Pfeiffer, A. Michault, *Taenia solium* porcine cysticercosis in Madagascar: Comparison of immuno-diagnostic techniques and estimation of the prevalence in pork carcasses traded in Antananarivo city, *Vet. Parasitol.* 219 (2016) 77-83.
- [58] I. Randrianarison, La cysticercose dans les élevages porcins fermés d'Imerintsiasosika et d'Arivonimamo, Université d'Antananarivo, Antananarivo, 2016, p. 59.
- [59] H.A. Rafalison, Cysticercose porcine au niveau des marchés de porcs vivants des zones péri-urbaines d'Antananarivo Faculté de médecine, Université d'Antananarivo, 2018, p. 81.
- [60] U.C. Braae, W. Harrison, F. Lekule, P. Magnussen, M.V. Johansen, Kitchen waste as pig feed sustains transmission of *Taenia solium* cysticercosis in Mbeya, Tanzania, 9th European Congress on Tropical Medicine and International Health, Basel, Schweiz, 2015.
- [61] E. Sarti, P.M. Schantz, A. Plancarte, M. Wilson, I.O. Gutierrez, A.S. Lopez, J. Roberts, A. Flisser, Prevalence and risk factors for *Taenia solium* taeniasis and cysticercosis in humans and pigs in a village in Morelos, Mexico, *Am J Trop Med Hyg* 46(6) (1992) 677-685.
- [62] R.C. Krecek, H. Mohammed, L.M. Michael, P.M. Schantz, L. Ntanjana, L. Morey, S.R. Werre, A.L. Willingham, III, Risk Factors of Porcine Cysticercosis in the Eastern Cape Province, South Africa, *PLoS One* 7(5) (2012) e37718.
- [63] C.A. Alvarez Rojas, A. Mathis, P. Deplazes, Assessing the Contamination of Food and the Environment With *Taenia* and *Echinococcus* Eggs and Their Zoonotic Transmission, *Current Clinical Microbiology Reports* 5(2) (2018) 154-163.
- [64] C.S. Sikasunge, I.K. Phiri, A.M. Phiri, P. Dorny, S. Siziya, A.L. Willingham III, Risk factors associated with porcine cysticercosis in selected districts of Eastern and Southern provinces of Zambia, *Vet. Parasitol.* 143(1) (2007) 59-66.
- [65] F. Copado, A.S. de Aluja, L. Mayagoitia, F. Galindo, The behaviour of free ranging pigs in the Mexican tropics and its relationships with human faeces consumption, *Appl Anim Behav Sci* 88(3-4) (2004) 243-252.
- [66] C. Trevisan, M.V. Johansen, E.M. Mkupasi, H.A. Ngowi, B. Forkman, Disease behaviours of sows naturally infected with *Taenia solium* in Tanzania, *Vet. Parasitol.* 235 (2017) 69-74.
- [67] E. Santamaría, A. Plancarte, A.S. Aluja, The experimental infection of pigs with different numbers of *Taenia solium* eggs: immune response and efficiency of establishment, *Journal of Parasitology* 88(1) (2002) 69-73.
- [68] E. Assana, C.T. Kyngdon, C.G. Gauci, S. Geerts, P. Dorny, R. De Deken, G.A. Anderson, A.P. Zoli, M.W. Lightowers, Elimination of *Taenia solium* transmission to pigs in a field trial of the TSOL18 vaccine in Cameroon, *Int J Parasit* 40(5) (2010) 515-519.
- [69] M.W. Lightowers, M. Donadeu, Designing a Minimal Intervention Strategy to Control *Taenia solium*, *Trends Parasitol* 33(6) (2017) 426-434.
- [70] I. Bucur, S. Gabriël, I. Van Damme, P. Dorny, M. Vang Johansen, Survival of *Taenia saginata* eggs under different environmental conditions, *Vet. Parasitol.* (2019).
- [71] G.W. Storey, Survival of tapeworm eggs, free and in proglottids, during simulated sewage treatment processes, *Water Res* 21(2) (1987) 199-203.
- [72] A. Flisser, Where are the tapeworms?, *Parasitol Int* 55, Supplement(0) (2006) S117-S120.
- [73] M.A. Dixon, U.C. Braae, P. Winskill, M. Walker, B. Devleeschauwer, S. Gabriël, M.G. Basáñez, Strategies for tackling *Taenia solium* taeniosis/cysticercosis: A systematic review and comparison of transmission models, including an assessment of the wider *Taeniidae* family transmission models, *PLoS Negl Trop Dis* 13(4) (2019) e0007301.
- [74] J.C. Allan, P.P. Wilkins, V.C.W. Tsang, P.S. Craig, Immunodiagnostic tools for taeniasis, *Acta Trop* 87(1) (2003) 87-93.
- [75] A.L. Willingham III, H.-W. Wu, J. Conlan, F. Satrija, Chapter 9 - Combating *Taenia solium* Cysticercosis in Southeast Asia: An Opportunity for Improving Human Health and Livestock Production, in: R.B.R.O. Xiao-Nong Zhou, U. Jürg (Eds.), *Advances in Parasitology*, Academic Press 2010, pp. 235-266.
- [76] M. Gweba, O.O. Faleke, A.U. Junaidu, J.P. Fabiyi, A.O. Fajinmi, Some risk factors for *Taenia solium* cysticercosis in semi-intensively raised pigs in Zuru, Nigeria, *Vet Ital* 46(1) (2010) 57-67.

- [77] O. Faleke, G. Ogundipe, *Taenia solium* cysticercosis and human taeniasis in Oyo State, Nigeria, Nigerian veterinary Journal 24 (2003) 60-64.
- [78] D. Onah, S. Chiejina, *Taenia solium* cysticercosis and human taeniasis in the Nsukka area of Enugu State, Nigeria, Annals of Tropical Medicine & Parasitology 89(4) (1995) 399-407.
- [79] J.F. Carod, M. Randrianarison, J. Razafimahefa, R.M. Ramahefarisoa, M. Rakotondrazaka, M. Debruyne, M. Dautigny, P. Cazal, M.L. Andriantseho, E.R. Charles, Evaluation of the performance of 5 commercialized enzyme immunoassays for the detection of *Taenia solium* antibodies and for the diagnosis of neurocysticercosis, Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 72(1) (2012) 85–89.
- [80] C. Yindan, X. Longqi, Z. Xiaonong, Distribution and disease burden of cysticercosis in China, Southeast Asian J Trop Med Public Health 35(1) (2004) 231-239.
- [81] A.J. Rodríguez-Morales, M.C. Yepes-Echeverri, W.F. Acevedo-Mendoza, H.A. Marín-Rincón, C. Culquichicón, E. Parra-Valencia, J.A. Cardona-Ospina, A. Flisser, Mapping the residual incidence of taeniasis and cysticercosis in Colombia, 2009–2013, using geographical information systems: Implications for public health and travel medicine, Travel Medicine and Infectious Disease 22 (2018) 51-57.
- [82] A. Flisser, A. Vazquez-Mendoza, J. Martinez-Ocana, E. Gomez-Colin, R.S. Leyva, R. Medina-Santillan, Short report: evaluation of a self-detection tool for tapeworm carriers for use in public health, Am J Trop Med Hyg 72(5) (2005) 510-2.
- [83] C. Mattern, Les circuits de distribution des médicaments pharmaceutiques industriels à Madagascar. Le cas du marché informel d’Ambohipo, Actes des Rencontres Nord/Sud de l’automédication et de ses déterminants, 2015.
- [84] U.C. Braae, B. Devleeschauwer, S. Gabriël, P. Dorny, N. Speybroeck, P. Magnussen, P. Torgerson, M.V. Johansen, CystiSim – An Agent-Based Model for *Taenia solium* Transmission and Control, PLoS Negl Trop Dis 10(12) (2016) e0005184.
- [85] I.W. Pray, V. Ayvar, R. Gamboa, C. Muro, L.M. Moyano, V. Benavides, R.H. Flecker, H.H. Garcia, S.E. O’Neal, Spatial relationship between *Taenia solium* tapeworm carriers and necropsy cyst burden in pigs, PLoS Negl Trop Dis 11(4) (2017) e0005536.



## Conclusion de la Troisième Partie

Notre modèle multi-agents QualiPig développé sous Cormas permet de modéliser les comportements simplifiés des acteurs (humains et animaux) et les processus (sanitaires, environnementaux) dans le contexte du secteur de l'élevage porcin à Madagascar. Nous nous sommes placés dans le cadre d'un usage non pas de type « prédictive » mais de type « exploratoire » (ou « what if ») en appui à la réflexion autour de la mise en pratique de mesures de contrôle de la cysticercose (traitements ciblés, vaccination des animaux, intervention collective, renforcement de l'hygiène). Nous avons ainsi tenté d'explorer des phénomènes globaux issus de comportements individuels et/ou collectifs. Dans une première étape, nous avons essayé de mieux comprendre les réactions du modèle vis-à-vis des paramètres d'entrée employés et mis en œuvre une analyse de sensibilité multivariée (ou globale). Le modèle s'est révélé sensible principalement à des paramètres décrivant (i) l'exposition des animaux à des aliments contaminés par des œufs de *T. solium*, i.e. distribution d'aliments non contrôlés par l'éleveur et accès à un environnement contaminé) et (ii) la capacité infectante des œufs de *T. solium*, leur excrétion et leur survie dans l'environnement.

Dans l'optique d'adapter notre modèle à un contexte plus réel, à celui d'une commune particulière des hauts plateaux de Madagascar par exemple, et pour permettre un travail de recherche-action en lien avec des éleveurs et des acteurs de la filière porcine, il apparaît important de revenir sur l'estimation de certains paramètres afin de mieux calibrer notre modèle : en particulier, les paramètres en lien avec (i) la survie des œufs de *Taenia* dans l'environnement et (ii) le portage des vers adultes dans la population humaine. Le premier mériterait d'être relié à des paramètres pédoclimatiques (pH des sols, température, précipitations) pour modéliser son évolution au cours du temps et des saisons. La seconde devrait faire l'objet d'une surveillance active afin de préciser son importance en situation d'endémicité et sa répartition spatiale.

Ce qui permet également une réflexion sur ces paramètres en termes de mesures de contrôle et de changements de pratiques en élevage à promouvoir et/ou à tester. Le paramètre le plus influent du modèle (*food*) i.e. la fréquence de distribution par l'éleveur d'aliments contaminés par des œufs de *T. solium*, associé au paramètre *range* (qui traduit la possibilité pour les animaux de divaguer autour des élevages) montrent clairement l'intérêt d'empêcher les animaux de jouer leur rôle traditionnel d'éboueur autour des habitations et de maîtriser l'alimentation des animaux en terme sanitaire. L'élevage en divagation est très souvent cité comme un des facteurs de risque principaux de la contamination des animaux par l'environnement (Sikasunge *et al.*, 2007, Pondja *et al.*, 2010, Widdowson *et al.*, 2000, Ganaba *et al.*, 2011). Cependant, cette recommandation très classique se heurte aux contraintes économiques des éleveurs (e.g. prix fluctuant des matières premières, pouvoir d'achat limité des petits éleveurs familiaux) et agronomiques (e.g. disponibilité variable, méconnaissances des valeurs alimentaires et des besoins nutritionnels des animaux) locales. Les tables alimentaires précisant les valeurs alimentaires des produits et sous-produits malgaches restent toujours à construire et à faire connaître aux éleveurs du terrain. L'absence de compétences sur le terrain pour optimiser des rations selon les valeurs alimentaires des matières premières, leur prix et les besoins des animaux constitue également un frein à cette transition entre élevage traditionnel et élevage amélioré (voire semi-intensif). Autre paramètre intéressant, la fréquence de traitement antihelminthique chez l'homme influence notre modèle de manière non négligeable, soulignant l'intérêt de prendre en compte cette maladie à la fois du côté animal mais aussi humain. Cette constatation n'est pas originale et apparaît dans la plupart des recommandations des organismes

internationaux, cependant la question est de savoir comment augmenter la proportion de personnes qui bénéficient d'un accès aux produits appropriés dans les conditions malgaches. Le Ministère de la Santé, avec le soutien de l'OMS, permet l'organisation des campagnes de traitement de masse mais elles sont limitées dans l'espace et le temps et ne peuvent être étendue dans toutes les régions endémiques de l'île. La promotion systématique de la prévention au niveau des services de santé de base devrait être mise en place en lien avec les efforts de surveillance active des porteurs de vers adulte. Enfin, le deuxième paramètre le plus influent sur les sorties de notre modèle, i.e. le taux de transmission (*ettransmi*) du parasite chez le porc à partir de l'environnement, confirme l'intérêt de proposer une vaccination chez le porc pour bloquer le cycle parasitaire (Lightowlers, 2013a, Lightowlers & Donadeu, 2017). Cependant, l'application pratique en contexte malgache reste à prouver ; la double injection vaccinale (plus une injection d'oxfenbendazole) recommandée chez le porc en engraissement risque d'être incompatible avec des durées d'élevage courtes, un manque de traçabilité des animaux et une chaîne du froid défaillante pour la bonne conservation des vaccins, sans parler de la disponibilité du vaccin et de l'oxfenbendazole non encore autorisés par les autorités vétérinaires nationales ou encore du coût global de cette prophylaxie complexe.

Enfin, notre modèle, encore simple et perfectible, est critiquable, notamment à l'initiation où la composition et la disposition des élevages restent fixées, selon une organisation théorique, ne prenant pas en compte l'hétérogénéité spatiale. Même si la composition, la taille et le type d'élevage fait suite à plusieurs travaux d'enquêtes sur la région d'Arivonimamo à 50km de la ville d'Antananarivo, il sera pertinent soit de définir un système plus représentatif d'une situation observée soit de construire une population synthétique, par exemple par ajustement proportionnel itératif (ou Iterative Proportional Fitting) à partir d'une hypothétique base de recensement d'éleveurs, afin d'obtenir une population initiale représentative.

# QUATRIEME PARTIE

Discussion & conclusion



# QUATRIEME PARTIE

## Discussion & Conclusion

L'objectif de cette thèse était de mettre en évidence l'importance de la cysticercose dans les élevages porcins de Madagascar et de proposer une méthode d'évaluation multicritère basée sur la modélisation multi-agents pour mesurer l'impact d'un ensemble de mesures de contrôle contre la maladie dans les élevages familiaux de Madagascar.

### 1 Des références à consolider

Dans un premier temps, nous avons abordé de manière descriptive la situation épidémiologique de la maladie dans les élevages en contexte malgache. Nous avons ainsi pu estimer la prévalence apparente à 4,6 % [4,2-5,0 %] au niveau national. En tenant en compte de la sensibilité de la méthode (inspection vétérinaire par observation macroscopique), la prévalence corrigée était de 21,03 % [19,2-22,9 %] (Article 3). Nos résultats actualisent ainsi les références existantes. Celles-ci rapportaient des prévalences du même ordre, de 3 à 4 % des porcs selon les régions, mais pour les années 1960 ; les prévalences étaient, depuis 1972, estimées entre 0,34 % et 0,82 % à l'abattoir d'Antananarivo et ce jusqu'en 2010, l'hypothèse des services de l'Etat étant que la maladie était négligeable dans les troupeaux (Ribot & Coulanges, 1988, Andriantsimahavandy *et al.*, 2003, Randrianarison, 2016, Andrianarisoa *et al.*, 2007). Cependant, c'était oublier les nombreux abattages hors des tueries réglementées et la faible sensibilité des moyens diagnostiques (que ce soit le langage sur animaux vivants que l'inspection visuelle des carcasses). Le besoin de surveillance active est donc réel non seulement dans les abattoirs du pays mais aussi dans les régions d'élevage et dans les marchés d'animaux vivants. A la fin de ce document, nous signalerons les travaux de recherche que nous avons menés en parallèle de ce travail pour identifier les zones les plus à risque vis-à-vis de *T. solium* afin d'aider à la mise en place d'une surveillance basée sur l'analyse du risque (Cassini *et al.*, 2014, Chengat Prakashbabu *et al.*, 2018). Dans le cadre d'un contrôle stratégique, il s'agit non seulement de mieux évaluer le risque d'exposition des consommateurs (Thomas *et al.*, 2017) mais aussi de mieux conseiller les éleveurs.

Nous avons également testé plusieurs tests sérologiques disponibles sur le marché ou en développement (Article 2) ; ceux-ci permettent de détecter avec une bonne sensibilité les animaux infestés mais les moyens de laboratoire limités dans l'ensemble du pays et le délai de réponse important rendent ces tests utilisables seulement pour des actions de recherche ponctuelles ; on ne peut que regretter que les efforts faits par plusieurs laboratoires n'aient pas encore abouti à un test rapide, fiable et opérationnel dans les conditions de terrain (Nativel *et al.*, 2016, Bustos *et al.*, 2019).

## 2 Notre modèle face à la concurrence

Dans un second temps, nous nous sommes lancés dans la modélisation multi-agents comme cadre méthodologique pour simuler les flux d'animaux et les pratiques d'élevage au sein d'un bassin de production théorique mais représentatif des hautes terres centrales de Madagascar. L'objectif initial était de tester l'introduction de changements et d'évaluer l'impact sur la prévalence de la cysticercose dans les élevages porcins typiques du centre de Madagascar. Dans ce travail, nous avons testé une première hypothèse à savoir que, sans mesures de contrôle effectives, la situation actuelle ne permettrait pas de maîtriser la transmission du parasite depuis l'environnement vers les animaux et que l'exposition des consommateurs malgaches vis-à-vis de viandes lardées serait forte. Pour représenter le fonctionnement de troupeaux en faible effectif et une gestion individuelle à court terme, nous avons choisi de développer un modèle multi-agents capable de décrire les dynamiques des agents impliqués - animaux et éleveurs - leurs déplacements, leurs comportements, leurs pratiques, leurs cycles biologiques ainsi que la transmission du parasite depuis l'environnement et son évolution chez les animaux. La méthode ARDI (Etienne et al., 2008) nous a aidé à identifier les agents, leurs dynamiques, leurs modes de gestion et leurs interactions. L'implémentation du modèle QualiPig grâce au logiciel Cormas a ensuite été faite en simplifiant les processus, depuis l'élevage jusqu'au marché. Le travail de modélisation conceptuel s'est basé sur une série d'études réalisées entre 2007 et 2017 dans la région d'Itasy à 50 km de la capitale Antananarivo (Costard et al., 2009, Crépieux *et al.*, 2015, Rahantamalala et al., 2016, Masson, 2013, Randrianarison, 2016, Vololompanahy, 2017, Rafalison, 2018).

Notre modèle, ainsi construit, est un modèle agent-centré simulant la transmission du parasite dans les populations humaines et porcines. Quatre modèles de transmission du *Taenia solium* ont également été proposés depuis 2002 (Tableau 3) pour tester l'effet de la mise en place de stratégies de contrôle sur la prévalence de la cysticercose dans les populations humaines et porcines (José *et al.*, 2018, Braae *et al.*, 2016, Kyvsgaard *et al.*, 2007, Winskill *et al.*, 2017, Gonzalez *et al.*, 2002). L'horizon de simulation de notre modèle est fixé à 10 ans, à l'instar de ces mêmes modèles (Braae et al., 2016, Kyvsgaard et al., 2007) qui montrent tous des effets des programmes de lutte sur des périodes de 5 à 10 ans. Ils se différencient les uns des autres par leur nature : trois sont des modèles à compartiment et population-centrés, un seul propose un modèle individus-centrés à l'instar de notre modèle (Braae et al., 2016), certains déterministes, d'autres stochastiques (José et al., 2018, Kyvsgaard et al., 2007, Winskill et al., 2017). Les modèles à compartiments permettent une évaluation à grand échelle (au niveau national ou régional par exemple) des programmes de lutte, prenant en compte les effets sur de larges populations humaines et animales. Pour notre part, notre modèle individu-centré (agent-based) permet d'étudier les dynamiques en petite communauté et de capter la stochasticité au niveau démographie animale, comportement des agents et processus d'infection. Le modèle CystiSim (Braae et al., 2016) se rapproche en cela de notre modèle en modélisant des agents indépendants, humains et animaux. Pour ces deux modèles, la difficulté réside dans le paramétrage des comportements individuels, sensibles aux effets saison et variant selon les types d'élevages considérés (Dixon *et al.*, 2019).

Les modèles les plus anciens négligent de prendre en compte l'hétérogénéité (structuration par âge des animaux par exemple) des populations humaines et porcines dans la transmission du parasite et considèrent que tous les animaux sont dans le même état vis-à-vis du parasite au même moment (Kyvsgaard et al., 2007, Gonzalez et al., 2002). Ces deux modèles prennent également peu en

compte la phase du cycle liée à l'environnement et ne la considère que comme une source d'infection potentielle modélisée de manière simple à l'aide de paramètres fixes. Notre modèle Qualipig, comme le modèle Epicyst (Winskill et al., 2017), modélise de manière explicite le nombre d'œufs contaminant l'environnement tandis que cystiSim (Braae et al., 2016) utilise une fonction exponentielle pour modéliser la décroissance des œufs dans l'environnement. Tous rejoignent notre observation que des informations scientifiques solides manquent sur la survie des œufs de *T. solium* dans l'environnement et sur les facteurs qui l'influencent.

Aucun des quatre modèles n'intègre la dimension spatiale et tous négligent le fonctionnement des échanges commerciaux. Notre modèle QualiPig est, lui, un modèle spatialement explicite, c'est-à-dire prenant en compte l'environnement spatialisé et représentant l'hétérogénéité spatiale. En tant que SMA/ABM, il prend en compte les déplacements individuels des agents dans l'espace, dans et autour des élevages et les mouvements d'animaux entre fermes (changement de propriétaire, déplacements pour la reproduction, AR au marché pour les femelles suitées). Notre modèle décrit de plus un système ouvert, connecté au marché, avec importation d'animaux de régions distantes, potentiellement infectés ; les autres modèles cités précédemment excluant ces aspects modélisent un système fermé et isolé.

**Tableau 3 - Détails des modèles décrits dans la littérature portant sur la transmission de *Taenia solium*** (Dixon et al., 2019)

Modèle (Référence)	Contexte (Pays)	Type de modèle	Type des processus
Gonzalez et al. (2002)	Pérou	Arbre de décision	Stochastique
Kyvsgaard et al. (2007)	Amérique latine (Bolivie, Pérou, Mexique, Guatemala)	Reed-Frost (chain binomial model)	Déterministe (avec une version stochastique)
Braae et al. (2016)	Tanzanie	Individu-centré	Stochastique
Winskill et al. (2017)	Afrique sub-saharienne	Modèle à compartiment, population-centré	Déterministe
Thomas et al. (2017)	Kenya	Modèle d'analyse de risque quantitatif	Stochastique

En comparaison des autres modèles cités plus hauts, notre modèle n'est cependant pas encore abouti : QualiPig ne fait pas une analyse complète du risque d'exposition du consommateur final vis-à-vis de la viande infectée par *T. solium*, à la différence du modèle développé sous @Risk de Thomas et al. (2017). QualiPig ne modélise que les flux d'animaux dans et entre les élevages et vers le marché local d'animaux vivants, en s'attachant à prendre en compte la diversité des comportements individuels. Pour intégrer le risque pour le consommateur d'ingérer une viande

infestée par au moins une larve de *T. solium*, le modèle devra prendre en compte d'autres acteurs impliqués de la filière aval, comme les abatteurs, bouchers et collecteurs, vétérinaires, langueyeurs, ou encore les agents des services administratifs, tous agents d'un système multi-agent élargi représentant une filière complète depuis l'éleveur jusqu'au détaillant.

D'un point de vue logiciel, il faut signaler que Cormas ([cormas.cirad.fr](http://cormas.cirad.fr)) est lui-même en développement actif constant. Développé sous VisualWorks pour implémenter le langage SmallTalk, il est en cours de migration vers Pharo, une implémentation moderne et libre du langage de programmation SmallTalk. Initialement conçu pour modéliser des systèmes multi-agents de gestion des ressources environnementales, son utilisation pour générer des simulations en grand nombre n'est pas optimisée. Le modèle QualiPig a été rendu opérationnel seulement en octobre 2018, avec des temps de calcul acceptables (moins de 30s par simulation) mais cela reste encore trop long lorsque l'on veut réaliser des dizaines de milliers de simulations comme peut le proposer le modèle CystiSim développé sous R (Braae et al., 2016). Par ailleurs, les outils internes d'analyse de sensibilité multivariée de Cormas n'ayant pas fait l'objet d'un développement informatique complet, nous avons dû mobiliser les concepteurs du logiciel Cormas pour créer un lien entre R et Cormas (fonctions RCormas) et nous aider à paramétrer les simulations de Cormas grâce à nos plans d'expérience conçus sous R et à récupérer les résultats de simulation de Cormas sous R également. La connexion entre le logiciel R (R development core team, 2011) et Cormas a finalement été développée en 2017 ; Celle-ci ne permet cependant pas à ce jour de lancer plusieurs instances du logiciel pour lancer des séries de simulation en parallèle, ce qui pose un lourd problème de temps de calcul. La migration de notre modèle sous Cormas/Pharo est donc souhaitable afin de bénéficier des nouvelles fonctionnalités et des performances calculatoires promises par les développeurs.

### 3 Vers une modélisation d'intervention

Ceci étant dit, notre modèle doit pouvoir nous aider à terme à identifier quelles seraient les « innovations » envisageables à l'échelle des exploitations et de la population en mesure de faire diminuer la prévalence de viandes lades à l'abattoir. En théorie, la séparation des porcs et des humains, de bonnes pratiques de cuisson et une bonne hygiène devraient mener à l'éradication de la maladie (Franchard *et al.*, 2011). Cette théorie s'est vérifiée, notamment à la Réunion (Mignard *et al.*, 1986, Michault *et al.*, 1990, Chamouillet *et al.*, 1997), mais, dans les pays du sud où la maladie est endémique et les crédits disponibles pour la lutte contre le parasite sont insuffisants, elle se heurte encore à l'opérationnalité et la mise en pratique sur le terrain des outils classiques (outils diagnostics ; molécules médicamenteuses ; vaccins) qui oublient souvent les freins sociologiques et culturels (Thys *et al.*, 2016, Thys *et al.*, 2015, Mathews et al., 2012, Chacha *et al.*, 2014).

Les recommandations internationales sont principalement basées sur des options mettant en œuvre la vaccination (encore au stade expérimental) et l'administration en masse de produits antihelminthique comme le praziquantel ou l'oxfenbendazole (également encore peu distribué dans les pays d'Afrique), ce qui est conforme au fait que la vaccination est souvent décrite comme la stratégie d'intervention prioritaire (Lightowers & Donadeu, 2017, Lightowers, 2013a). Ces modèles mathématiques montrent l'intérêt de la vaccination ou des traitements antihelminthiques de manière collective (Kyvsgaard et al., 2007, José et al., 2018, Braae et al., 2016, Winskill et al., 2017) mais soulignent le besoin d'investissements pour financer des campagnes de prophylaxie sur



10 à 20 ans. En 2003, Sarti and Rajshekhar (2003) proposaient (i) une stratégie à court terme qui reposait sur le traitement de masse contre la téniasse (niclosamide) dans les zones d'endémie où le risque de transmission est élevé, et (ii) une stratégie à long terme qui comprenait la mise en œuvre de programmes d'éducation à la santé, la modernisation de l'élevage porcin, l'inspection rigoureuse de la viande de porc dans les abattoirs officiels, la création de conditions d'hygiène et d'hygiène dans la communauté et des systèmes de surveillance épidémiologique actifs pour identifier les porteurs de ténias. En 2018, Chilundo *et al.* (2018) ont mis en œuvre au Mozambique un programme pilote d'éducation à la santé en élevage porcin et de traitement des animaux à l'oxfenbendazole mais n'ont noté aucun effet sur la séroprévalence vis-à-vis de la cysticercose porcine.

Face à ce constat opérationnel, l'enjeu est de mieux insérer ces démarches de recherche d'innovations prophylactiques dans un contexte de production économique, social et culturel. Notre SMA QualiPig, une fois que les paramètres épidémiologiques internes les plus influents seront fixés, aura à évaluer l'impact de bouquets de mesures sur la prévalence de la maladie au sein des populations humaines et animales en tenant compte des comportements individuels à risque (ou pas), e.g. le manque de mesures de biosécurité en élevage déjà décrit dans la littérature (Costard *et al.*, 2009), ou encore l'élevage en divagation. A ce jour, nous envisageons de poursuivre le développement du modèle et de proposer une version actualisée qui devra implémenter l'ensemble des mesures de contrôle citées plus haut tout en prenant en compte des facteurs sociologiques et culturels locaux, notamment la sensibilité et l'éducation des acteurs vis-à-vis du parasite et leur influence dans les décisions d'achat, de vente et de mise en place de mesures préventives. Parmi les mesures de contrôle, parmi lesquelles on peut retrouver celles proposées par Braae *et al.* (2016) ou Winskill *et al.* (2017), on peut déjà prévoir d'implémenter des mesures collectives comme l'organisation périodique d'une campagne de traitement massif (niclosamide) de la population générale contre la téniasse, d'un programme systématique de vaccination et/ou de traitement antihelminthique des élevages, ou encore d'une vaccination et/ou un traitement ciblé de tous les jeunes porcs destinés à l'engraissement vendus au marché local ; l'enjeu étant de définir le pourcentage de la population à traiter et/ou à protéger afin d'avoir un impact sur le cycle du parasite (Dixon *et al.*, 2019). On peut aussi envisager de programmer des mesures au niveau de l'élevage comme la limitation de la divagation, l'amélioration du diagnostic, la mise en œuvre d'une procédure de vaccination régulière en élevage ou de traitement à des animaux nouvellement introduits, ou toute pratique que les acteurs concernés pourraient proposer. Une analyse de sensibilité globale telle que celle décrite précédemment (Lurette *et al.*, 2009, Lamboni *et al.*, 2011, Lamboni *et al.*, 2009) permettrait d'évaluer l'impact de ces mesures de contrôle sur l'épidémiologie du parasite, en les considérant seules ou associées les unes aux autres. Le Tableau 4 propose 12 premiers paramètres qu'il s'agirait d'inclure dans un plan d'expérimentation ; ceux-ci étant la probabilité à chaque pas de temps (*i.e* chaque semaine) que la mesure de biosécurité considérée soit effective.

Pour l'instant, notre modèle est donc encore en développement alors que de nombreux paramètres sont basés sur des hypothèses issues de la littérature et/ou d'avis d'experts qu'il est nécessaire de valider. L'analyse de sensibilité globale décrite en Partie 3 nous conduit à envisager (i) un développement informatique supplémentaire pour consolider les méthodes de gestion en élevage et pour ajouter les méthodes de contrôle pertinents (vaccination, traitement), (ii) une analyse de

sensibilité globale susceptible d'identifier les mesures les plus efficaces, ainsi que (iii) des actions de recherche complémentaires sur les paramètres qui influencent le cycle épidémiologique du parasite. Ce dernier point fait l'objet du chapitre suivant.

**Tableau 4 - Liste des paramètres spécifiques à la mise en œuvre de mesures de contrôle contre la cysticercose (n=12) à prendre en compte**

ID	Cormas parameter	Description
qMDA	dewormingProba / frqMDA	Fréquence de réalisation d'une campagne de traitement massive de la population contre la ténia ( <i>T. solium</i> adulte chez l'homme)
qPVC	vaccinationProba frqPVC	Fréquence de réalisation d'une campagne de vaccination de masse des porcs contre la cysticercose larvaire (+ traitement antihelminthique)
qATP	frqATP	Fréquence de réalisation d'une campagne de traitement antihelminthique massive des porcs contre la cysticercose larvaire
fvacc	frqVaccHerd for class Farmer	Fréquence de réalisation d'une vaccination systématique par l'éleveur de son troupeau pour les animaux de plus de 2 mois
mATP	cystiAllPigsAtMarket /massTreatmentAtMarketRate	Fréquence de réalisation d'un traitement systématique au marché des animaux de plus de 2 mois
pTall	allIncomingPigsTreatmentRate	Fréquence de traitement de tous les animaux nouvellement introduits depuis le marché
pTperiod	cystiPeriodicalTreatmentProba	Fréquence de traitement de tous les animaux de l'élevage
pTage	cystiAgeTreatmentProba	Fréquence de traitement de tous les animaux de l'élevage de plus de 2 mois
pTdiag	autoTreatmentProba	Fréquence de détection (recherche active) et de traitement par l'éleveur des animaux détectés positifs
fdeworm	dewormingProba	Fréquence d'auto-traitement des éleveurs contre le portage de ténia adulte (ténia)
range	scavengeRangeInit	Distance à laquelle les animaux peuvent divaguer quotidiennement autour de l'exploitation
Se	Sensitivity	Sensibilité de la méthode diagnostique utilisée par l'éleveur

## 4 Besoins de recherche et perspectives

Quelles perspectives et pistes de recherche pouvons-nous proposer dans la continuité de notre travail ? Depuis le début de ce travail de thèse, plusieurs auteurs ont mis en avant l'intérêt de l'approche One Health – Une Santé pour lutter contre la cysticercose à *T. solium* dans les pays du Sud (Lightowers, 2013b, Okello *et al.*, 2011). L'initiative One Health ou « Une seule santé » est une approche intégrée de la santé qui propose une approche intégrée et systémique de la santé publique, animale et environnementale. En encourageant les collaborations entre tous les acteurs liés à la santé, cette démarche favorise un meilleur contrôle et une prévention plus adaptée contre les épidémies à venir. Notre modèle multi-agents qui appelle à mieux comprendre voire à quantifier

les interactions entre les animaux, les humains et leur environnement dans le contexte malgache, s'inscrit dans cette démarche.

A l'issue de ce travail, il nous est apparu important de proposer des pistes de recherche complémentaires pour explorer certains paramètres géographiquement distribués mal connus et pour mieux modéliser les comportements et les échanges commerciaux au sein de la filière porcine informelle. Dans cette dernière partie de discussion, nous ferons donc un focus sur deux thèmes que nous pensons indispensables à traiter avant l'utilisation de notre modèle dans un contexte de terrain: (i) l'estimation de la vulnérabilité des territoires pour approcher les composantes spatiales influençant le cycle de vie du parasite et (ii) l'analyse des mouvements d'animaux et des comportements des acteurs au sein de la chaîne de valeur.

#### **4.1 Evaluation multicritère des régions à risque vis-à-vis de *T. solium***

La situation spatiale des régions d'élevage semble influencer sur l'épidémiologie du parasite dans l'environnement. Le regroupement géographique des cas de taeniasse chez l'homme (Mwape et al., 2012, Madinga *et al.*, 2017) et de cysticercose chez le porc (Ngowi *et al.*, 2010, Widdowson et al., 2000, Madinga et al., 2017) est cité dans la littérature mais il semble ne pas y avoir systématiquement de corrélation spatiale entre ces deux clusters (Madinga et al., 2017, Morales et al., 2008, Pray *et al.*, 2017, Raghava et al., 2010). A Madagascar, la séroprévalence de la cysticercose chez l'homme varie de 8 à 24% selon la localisation géographique ; elle est significativement inférieure (10%) dans les régions côtières (Mahajanga, Toamasina), plus élevées dans les régions centrales (Ihosy, Ambositra, Mahasola) (Andriantsimahavandy et al., 2003). La situation est inversée chez le porc avec des prévalences plus importantes dans les régions côtières que sur les zones centrales de hautes terres (voir Article 3). La présence de porcs infectés ne semble donc pas pouvoir servir d'indicateur pour organiser une campagne de traitement chez l'homme contre le téniasis (Dixon et al., 2019). Pour expliquer cette transmission spatialement hétérogène à l'échelle régionale voire nationale, les mouvements d'animaux et de personnes entre zones d'élevage distantes et zones de consommation de viande porcine jouent un rôle certain. A l'échelle locale d'une communauté villageoise, Copado et al. (2004) mettent en avant la divagation quotidienne des porcs sur de longues distances. Ces deux points seront abordés plus loin.

Dans notre cas, l'analyse de sensibilité de notre modèle SMA a permis d'identifier d'autres paramètres du cycle épidémiologique du parasite spatialement explicites, influents sur les sorties du modèle et pour lesquelles nous avons dû faire des hypothèses fortes: (i) la survie des œufs dans l'environnement, qui dépend de paramètres spatialisés comme la nature des sols (pH), les écarts de température ou les niveaux de précipitation (Dixon et al., 2019, Gonzalez et al., 2002), (ii) la répartition spatiale des porteurs de taenia adulte qui contaminent leur environnement proche (soit par défécation humaine autour des habitations soit par les effluents des latrines épandus sur les cultures (Cabaret et al., 2002), ainsi que (iii) le nombre ou l'apparition de nouveaux cas, qui restent des données inconnues ; ces paramètres mal connus ont été également identifiés par Dixon et al. (2019) à l'issue d'une revue récente effectuée sur 28 modèles de transmission développés pour expliquer l'épidémiologie des parasites de la famille des taenidés (*Taenia*, *Echinococcus*). Ils signalent aussi le manque d'information sur la dispersion des parasites dans le milieu. Si l'on considère notre modèle de simulation multi-agents comme un outil d'aide à la décision à destination des opérateurs locaux et des décideurs pour qu'ils construisent et testent ensemble l'efficacité d'une ou plusieurs

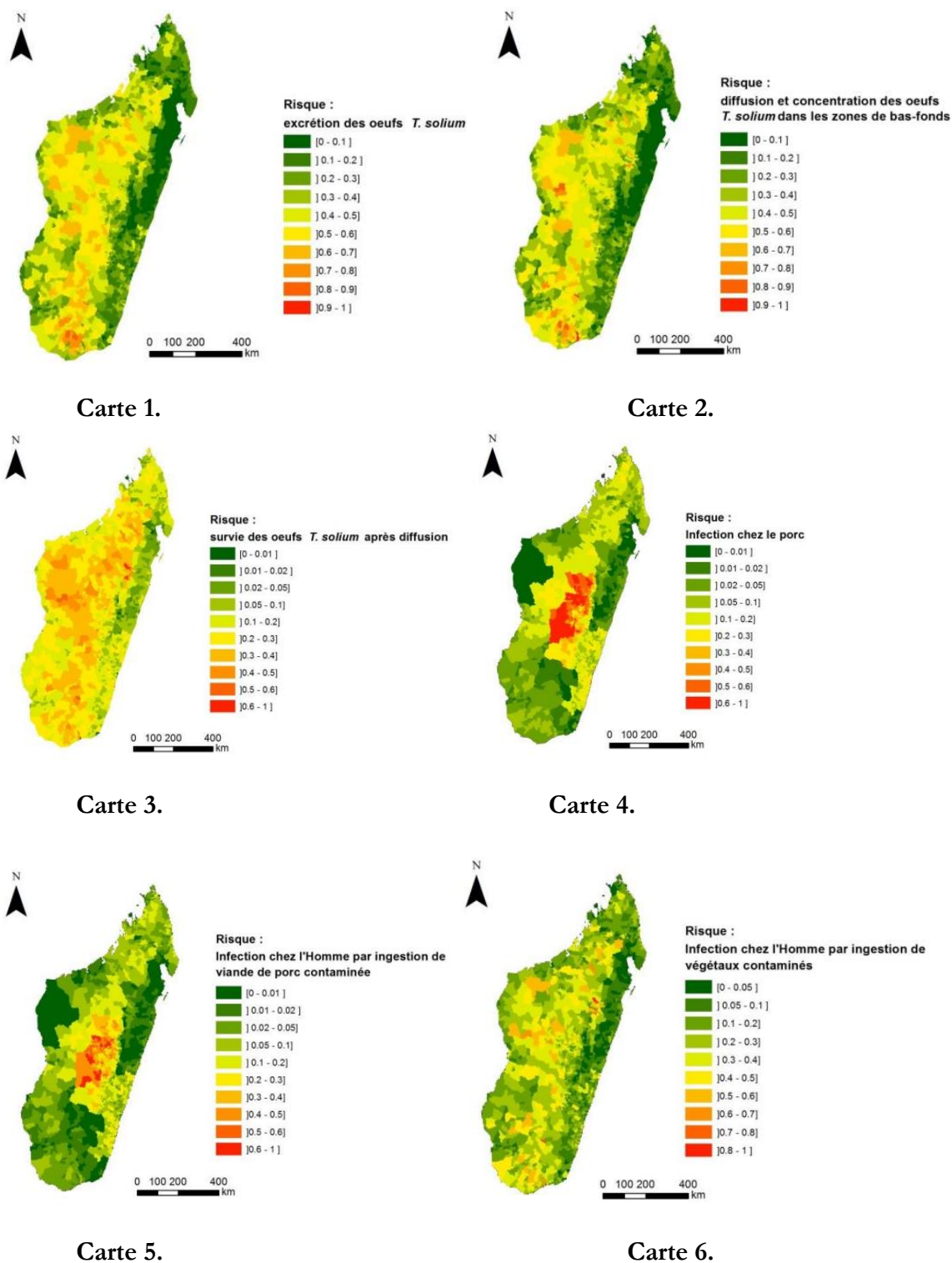
méthodes de lutte contre ce parasite, il est donc essentiel de contextualiser notre modèle et d'explorer ces variations spatiales avant de les implémenter dans notre modèle.

Dans cet esprit, depuis 2016, nous avons tenté, à l'occasion d'un stage de M2 (Miradji, 2016)<sup>5</sup> et en parallèle de notre modèle SMA, de construire un modèle d'évaluation multicritère spatialisée (MCE) pour produire un ensemble de cartographies du risque d'exposition aux œufs de *Taenia solium* présents dans l'environnement et à la viande ladre à l'échelle de Madagascar. Les méthodes d'analyse multicritère spatialisée (Multi-Criteria Evaluation : MCE ; Multi Criteria Decision Analysis : MCDA) sont des méthodes basées sur les connaissances, rapides à mettre en œuvre et pragmatiques permettant de générer des cartes de risque (d'introduction, d'amplification, de diffusion...). Ces méthodes sont robustes et constituent une alternative aux modèles statistiques pour la cartographie des risques épidémiologiques ou la cartographie des habitats (Paul *et al.*, 2016, Tran *et al.*, 2016, de Glanville *et al.*, 2014, Ahmadijad *et al.*, 2017, Scott *et al.*, 2011, de la Torre *et al.*, 2012). La mise en place d'une évaluation multicritère spatialisée repose sur la combinaison de données géographiques et des connaissances et de l'expertise disponible, dans le cas présent, sur le cycle biologique du *T. solium* à Madagascar. A partir des données géographiques disponibles, notamment les données climatiques, environnementales (agriculture, occupation du sol, ...), caractéristiques des élevages porcins, données socio-économiques (données relatives à l'hygiène, au niveau de vie et d'éducation, etc.), plusieurs cartes (Figure 2) ont ainsi été créées permettant a priori d'estimer le risque d'excrétion, de diffusion, de survie des œufs de *T. solium* dans l'environnement, qui, en les associant aux cartes de distribution des populations porcines, ont permis d'évaluer des zones à risque de contamination chez l'Homme et le porc. Les cartes de transmission d'infection chez le porc (carte 4) et chez l'Homme (cartes 5 et 6) seront confrontées aux données disponibles de surveillance de la cysticercose et neurocysticercose (sources des données : FOFIFA, Ministère de la Santé, Institut Pasteur de Madagascar) et celles produites par Porphyre *et al.* (2015). Cette étape permettra de mieux estimer la validité des cartes.

Ce premier travail (en cours de finalisation) mené à l'échelle nationale, met en évidence l'intérêt des méthodes d'évaluation multicritères pour cartographier les zones à risque de transmission d'une maladie comme la cysticercose (Figure 2) en l'absence de données fiables. Les cartes provisoires obtenues méritent néanmoins d'être complétées, en intégrant des informations spatiales complémentaires, notamment liées aux habitudes et tabous des populations malgaches vis-à-vis de la consommation de viande porcine ou de l'élevage porcin. Un travail similaire est actuellement en cours sur 2019-2020 à l'échelle locale de notre région d'étude (région d'Itasy, à l'ouest de la ville d'Antananarivo) pour transposer la méthode sur une zone géographiquement plus réduite. L'analyse des zones à risque sera confrontée également à des données observées de séroprévalence recueillies en 2019-2020. Nous aurons ainsi la possibilité d'implémenter notre modèle SMA selon des contextes spatiaux contrastés et représentatifs des situations épidémiologiques locales. Enfin, ces cartes devront fournir une évaluation qualitative du risque susceptible d'orienter la surveillance sanitaire dans les secteurs de l'élevage et de la santé publique.

---

<sup>5</sup> Stage co-encadré par le doctorant : Raissa Binti Miradji, (encadreur : Tran A., Porphyre V.), 2016. Cartographie du risque d'exposition aux œufs de *Taenia solium* présents dans l'environnement à Madagascar. Mémoire Master 2 RNET (Géomatique et Télédétection), Université de la Réunion. 36p.



**Figure 2 - Cartes de vulnérabilité des régions de Madagascar vis-à-vis des différentes phases du cycle épidémiologique de *Taenia solium* :** (Carte 1) Excrétion des œufs *T. solium* dans l'environnement ; (Carte 2) Diffusion des œufs *T. solium* dans l'environnement ; (Carte 3) Survie des œufs dans l'environnement ; (Carte 4) Exposition des porcs aux œufs ; (Carte 5) Vulnérabilité de l'homme à la contamination par consommation de viande de porc contaminée, et (Carte 6) Vulnérabilité potentielle de l'homme par consommation de végétaux contaminés.

## 4.2 Evaluation de la chaîne de valeur

### a) *Evaluation des mouvements d'animaux*

Nous l'avons déjà mentionné plus haut : à l'échelle régionale voire nationale, les mouvements d'animaux et de personnes entre zones d'élevage distantes et zones de consommation de viande porcine jouent un rôle certain. Au niveau de la filière de commercialisation des animaux vivants, la situation est également complexe à modéliser. En dehors de tout système de traçabilité, les animaux vivants sont transportés sur de longues distances, depuis les régions de production primaire, où l'activité de naissage est importante (nord), jusqu'aux régions périurbaines (centre), où les animaux sont engraisés puis abattus pour approvisionner le marché final, souvent urbain. Dans la deuxième partie de ce mémoire, nous avons évoqué ces flux d'animaux vivants qui concernent toutes les régions de Madagascar, approvisionnent (i) les régions d'élevage périurbaines en jeunes adultes reproducteurs ou en porcelets à engraisser et (ii) les abattoirs de la capitale en quantités variables dans le temps, notamment pendant les fêtes de fin d'année (Porphyre et al., 2015). Cette filière, quoiqu'informelle, montre une interconnexion forte des régions d'élevage au niveau national, ce qui facilite la transmission de pathogènes sur de longues distances (Leslie *et al.*, 2015, Fasina *et al.*, 2015, Lichoti *et al.*, 2016).

Dans notre modèle SMA, et à la différence des autres modèles décrits dans la littérature (Kyvsgaard et al., 2007, José et al., 2018, Braae et al., 2016, Winskill et al., 2017), nous avons pris en compte ces mouvements d'animaux et considéré notre système d'étude comme ouvert et permettant l'arrivée hebdomadaire d'animaux d'origine inconnue et de statut sanitaire à risque. L'étude de sensibilité montre la faible influence de ces flux sur la prévalence totale. Cependant, les échanges modélisés au sein de notre système restent très simples, entre l'éleveur et le marché de proximité : les échanges entre plusieurs marchés, l'intervention de collecteurs, les échanges directs (par réseau familial ou par contrat commercial) entre éleveurs et bouchers distants n'ont pas été pris en compte.

La lutte contre la cysticercose chez le porc nécessite une parfaite connaissance des circuits locaux de production et de vente (Gonzalez et al., 2002, Joshi et al., 2003, Perry & Randolph, 1999, Roberts, 1994, Smith, 1997). Praet et al. (2010), dans son étude de la filière porcine informelle au Cameroun, suggère que le marché réduit le risque d'exposition des populations urbaines en détournant les viandes lades vers le marché rural local ; il semble qu'à Madagascar le marché ne joue pas ce rôle de filtre et détourne une grande partie des viandes lades vers la consommation de rue et la transformation de produits de charcuterie-salaison (saucisse fraîche) vendus dans les boucheries de la capitale (Masson, 2013). Dans son étude sur la cysticercose porcine au niveau des marchés de porcs vivants des mêmes zones péri-urbaines d'Antananarivo, Rafalison (2018)<sup>6</sup> observe que, sur 7 marchés enquêtés, les séroprévalences observées varient de 0 à 40% pour un séroprévalence individuelle moyenne de 12,2 % (IC95 : 7,5 à 18,4 %) (n=156). Ces flux d'animaux d'origines diverses, ces différences de prévalence entre marchés, cette coexistence de réseaux commerciaux parallèles nous font faire l'hypothèse qu'il serait pertinent de prendre en compte la structuration des échanges dans les réseaux sociaux (entre marchés, zones de production et zones de distribution), pour identifier les marchés et les régions à risque ainsi que les caractéristiques en

---

<sup>6</sup> Stage encadré par le doctorant

lien avec les taux de prévalence d'animaux atteints de cysticercose. Une approche SNA (analyse des réseaux sociaux - Social Network Analysis) permettrait de visualiser les mouvements d'animaux entre les différents nœuds constituant le réseau, décrire la structure de ce réseau par différentes mesures de centralité (à chaque nœud) ou de clustering (identification de sous-réseaux particulier en rapport avec les prévalences observés et/ou les volumes échangés), décrire son évolution et sa dynamique (approche longitudinale) au cours du temps, établir des associations entre les caractéristiques de chaque nœud avec la prévalence observée à chacun de ces nœuds. Les résultats de cette approche d'analyse des réseaux commerciaux des porcs vivants se traduiraient alors par un ciblage des nœuds à risque (marchés, élevages ou régions de production) par les autorités sanitaires et par une plus forte implication de l'ensemble des opérateurs dans la maîtrise de la maladie (Atherstone *et al.*, 2019, Kinsley *et al.*, 2019, Lichoti *et al.*, 2016, Lichoti *et al.*, 2017, Ndebi & Ongla, 2006).

Enfin, à l'échelle de la communauté, les déplacements et le comportement des animaux en divagation entre et autour des exploitations restent peu documentés (Thomas *et al.*, 2013, Thys *et al.*, 2016, Pray *et al.*, 2017, Copado *et al.*, 2004) mais pourtant conditionnent, en conjonction avec l'absence de latrines, l'accès aux fèces humaines et donc influence fortement la transmission du parasite en zone d'endémie. Pour rappel, Thomas *et al.* (2013) ont suivi, au Kenya, des animaux capables de parcourir 4 km en une demi-journée et de couvrir une superficie de 10,000 m<sup>2</sup> autour de leur élevage. Un suivi d'animaux, à l'aide de collier GPS et dans nos zones d'intervention où l'élevage en divagation est observé, nous aiderait à mieux comprendre l'écologie des animaux, en particulier leur comportement alimentaire selon les saisons, l'âge et le sexe, ainsi qu'à quantifier les distances parcourues, le rayon d'action et le nombre de contact. Ainsi, nous pourrions paramétrer de manière plus réaliste les comportements de nos agents animaux et mieux intégrer l'hétérogénéité spatiale dans l'étude de la transmission comme le suggère Dixon *et al.* (2019).

### ***b) Les comportements et stratégies commerciales des acteurs de la filière***

Notre modèle est destiné à évaluer de manière *ex ante* la réduction de la transmission du parasite par des changements de pratiques en élevage et dans la filière. Un des principes de la modélisation multi-agents est de prendre en compte les comportements individuels des acteurs impliqués qui influencent le mode de gestion de leurs ressources et par conséquent le comportement global du système étudié. A ce stade, nous n'avons considéré dans notre modèle SMA qu'un nombre limité de comportements humains et animaux. Par souci de simplification et par manque de références, nous n'avons pas non plus modélisé les stratégies commerciales ou économiques qui évoluent en fonction de facteurs exogènes comme le prix des intrants (e.g. aliments, intrants vétérinaires, etc.) ou des animaux (e.g. porcelets à engraisser, porcs à la vente, etc.), la saison ou la pression sociale (réputation des opérateurs, relations contractuelles, obligations familiales, etc).

Masson (2013)<sup>7</sup>, à la suite d'une enquête qualitative auprès d'une quarantaine d'acteurs de la filière porcine périurbaine d'Antananarivo, nous a permis de comprendre les grandes stratégies des types d'acteurs observés ainsi que les règles de décisions en matière de gestion du risque cysticercose lors

---

<sup>7</sup> Stage encadré par le doctorant : Masson C., Porphyre V. (encadreur), 2013. Comment s'organise la filière porcine autour d'Antananarivo et quelles sont les règles de gestion concernant la cysticercose porcine? ISTOM

des tractations commerciales ; elle aborde de manière qualitative le comportement des acteurs de la filière périurbaine et leurs modes de gestion du risque lié à la cysticercose dans la viande porcine et décrit les stratégies individuelles et les interactions entre les différents maillons de la chaîne de valeur. Elle montre notamment que l'organisation des échanges reste informelle et s'appuie sur une diversité d'acteurs qui connaissent et gèrent le risque cysticercose de manières diverses, influençant ainsi la circulation, le filtrage, le contrôle ou la transmission d'animaux contaminés tout au long de la filière d'approvisionnement de la ville d'Antananarivo. Elle observe notamment que les éleveurs restent peu regardants sur la qualité sanitaire des animaux qu'ils achètent, que ce soit pour l'engraissement ou pour renouveler leur cheptel de reproducteur. Elle fait l'hypothèse que les éleveurs de porcs constituent soit un groupe mal informé et peu sensibilisé concernant la maladie, soit qu'ils n'ont pas le choix sur un marché déficitaire où le nombre d'animaux est insuffisant et les prix d'achat trop élevés. Il s'avère en effet que la maladie reste mal connue : dans son étude sur la cysticercose porcine au niveau des marchés de porcs vivants des mêmes zones péri-urbaines d'Antananarivo, Rafalison (2018)<sup>8</sup> observe que 20 % des éleveurs et des collecteurs (n=191) dans les marchés enquêtés ne connaissent pas la maladie, 9 % seulement ont conscience du problème en terme de santé publique. Cependant, au moment de la vente de leurs animaux, ils-elles considèrent la maladie comme un frein important (Masson, 2013). Par ailleurs, alors qu'ils pourraient traiter leurs animaux quelques semaines avant la transaction, ils semblent compter sur la faible sensibilité du language, seule méthode diagnostique en place au niveau des marchés, pour tromper leur client. Cette aversion faible au risque, cette pression de sélection exercée par les éleveurs lorsque les animaux sont testés positifs lors de l'achat, a été prise en compte dans notre modèle mais son effet sur l'épidémiologie du parasite reste faible pour l'instant, considérant également que les capacités diagnostiques des éleveurs restent limitées. Cette aversion n'a toutefois pas été considérée du côté du marché aval, alors que ce sont surtout les collecteurs qui affichent la plupart du temps une aversion au risque cysticercose élevée pour faire baisser les prix. Pourtant, cette aversion semble diminuer chez les collecteurs et autres acteurs de la filière aval lorsque la demande du marché augmente ainsi que les prix de la viande alors que la production nationale reste déficitaire ; cela expliquerait ainsi l'augmentation de la prévalence de carcasses parasitées dans les marchés urbains pendant les périodes de fêtes et donc l'exposition des consommateurs (Porphyre et al., 2015, Valeeva *et al.*, 2011, Niemi & Lehtonen, 2011).

L'application de mesures techniques même innovantes et efficaces lors d'expérimentation à petite échelle et mise en œuvre grâce à des financements externes se heurte généralement aux logiques des acteurs concernés et aux contraintes économiques des services de santé (Thys et al., 2016, Thys et al., 2015). Il en va de même pour les campagnes de traitement de masse parfois mises en place dans une zone limitée et une durée courte (Gonzalez et al., 2002). Là encore, notre approche SMA (Bousquet *et al.*, Etienne et al., 2008, Le Page et al., 2012) pourrait permettre de concevoir avec les acteurs et tester *in silico* des dispositifs pilotes de gestion et les conditions de leur mise en œuvre (sensibilisation, amélioration des moyens diagnostiques, paiement à la qualité, traçabilité, ...) à l'échelle des territoires d'élevage alors que les moyens disponibles pour le mettre en place à

---

<sup>8</sup> Stage encadré par le doctorant : Rafalison H.A. (encadreurs : Rasamoelina H., Porphyre V.), 2018. Cysticercose porcine au niveau des marchés de porcs vivants des zones péri-urbaines d'Antananarivo [Thèse]. Médecine vétérinaire: Antananarivo; 2018. 81p + Annexes.



Madagascar sont pour l'instant insuffisants. Elle peut être aussi utilisée dans le but d'identifier les acteurs principaux et les entités de gestion de la filière qui sembleraient pouvoir ou devoir jouer un rôle décisif dans la gestion du problème et évaluer leurs comportements et leurs modes de gestion actuels.

Dès lors, en termes de perspectives, il s'agira de mieux identifier et de décrire les facteurs sociologiques, économiques et anthropologiques liés aux échanges et aux stratégies sanitaires sur le terrain ; on pourrait modéliser ainsi les comportements des acteurs en cas de diagnostic positif et l'impact économique, comme le refus de transaction ou une vente à bas prix, et tester des règles de décision alternatives comme la préconisation d'un traitement avec achat différé. Cela permettrait également d'introduire des comportements d'apprentissage chez les agents. Le recours aux enquêtes « Connaissances, Attitudes et Pratiques » (CAP) serait utile de façon à identifier le besoin éducationnel des éleveurs et autres acteurs concernés et à faciliter ensuite l'appropriation des innovations proposées. Une étude descriptive sur la gestion des exploitations serait ensuite bienvenue pour mesurer des pertes et coûts liées à la cysticercose, par exemple, du fait de la dépréciation des animaux à la vente, des traitements antiparasitaires, de la baisse de production. En effet, la perte de valeur marchande de la viande occasionnée par la cysticercose semble pousser les éleveurs à s'intéresser à la maladie et aux diagnostics disponibles pour leurs animaux. Rafalison (2018) montre que les acteurs de la filière sont demandeurs d'outils de diagnostic rapides et fiables utilisables directement dans les villages ou sur les marchés et sont ouverts à adopter une technique alternative au contrôle par language pour s'assurer de la qualité de leurs animaux au moment de la transaction. Malgré les efforts faits actuellement à Madagascar, ces tests restent encore à finaliser ou à tester en condition de terrain (Gonzalez et al., 2002, Ramahefarisoa et al., 2010, Nativel et al., 2016). En termes de traitement, l'oxfendazole, simple d'utilisation et peu coûteux (Gonzalez et al., 2012), n'est malheureusement pas disponible dans la majorité des pays de transmission dont Madagascar. L'albendazol, disponible localement pour l'espèce bovine reste néanmoins peu utilisé dans les faits alors qu'il s'avère efficace contre la cysticercose musculaire chez le porc (Peniche-Cardena et al., 2002, Kaur *et al.*, 1995).

Pour finir cette discussion, je me dois de souligner l'importance de la sensibilisation, notamment les programmes de sensibilisation et d'information basés sur l'éducation à destination des éleveurs, consommateurs et acteurs des filières (Johansen *et al.*, 2014, Lauridsen *et al.*, 2019). Ce type de programme de sensibilisation a été initié à Madagascar en 2015 (Rahantamalala et al., 2016) mais a bénéficié malheureusement de trop peu de crédits et d'appui au niveau des ministères concernés pour être déployé à l'échelle du pays. Un programme ambitieux contre ce parasite des viandes qu'est le *Taenia solium*, alliant recherche-action, épidémiologie d'intervention et éducation, soutenu par les organismes internationaux (OMS, FAO) aurait toute sa place alors que le pays essaye de relancer ses filières animales et structurer son secteur Elevage pour nourrir la population malgache en plein croissance.

## 5 Conclusion

La cysticercose, malgré son statut de maladie tropicale négligée, est responsable de 50 000 décès chaque année, principalement dans les pays du Sud. La FAO, l'OIE et l'OMS ont ainsi placé cette parasitose à *Taenia solium* à la première place dans la liste des 24 parasites transmis par les aliments et menaçant la santé publique. Malgré la littérature internationale abondante proposant des

stratégies de contrôle pour réduire la prévalence de ce parasite en élevage porcin ainsi que le nombre de cas de neurocysticercose chez l'Homme, la mise en œuvre pratique sur les terrains des pays du Sud se heurte au manque de budget et de ressources humaines dédiées, aux difficultés d'obtenir des connaissances actualisées sur l'épidémiologie du parasite, sur les comportements des acteurs concernés face à cette maladie ou encore sur l'organisation souvent informelle des filières porcines.

A Madagascar, avant 2012 et le début de cette thèse, son importance dans la population porcine était largement sous-évaluée par manque d'outils diagnostics fiables et en l'absence d'un système de surveillance efficace. Nos enquêtes de prévalence en abattoir ont permis ainsi de construire une base de connaissance nationale unique. Dans un premier temps, nous avons estimé à 2,3 % (95 % CrI : 0,09-9,1 %) la séroprévalence vis-à-vis de la cysticercose à partir d'échantillons prélevés dans quatre abattoirs d'Antananarivo sur 175 animaux provenant de plusieurs régions d'élevage du pays. Grâce à un suivi longitudinal sur 12 mois concernant près de 70 000 animaux abattus sur Antananarivo, nous avons pu réévaluer cette prévalence apparente à 4,6 % [4,2-5,0 %] au niveau national et proposer une prévalence corrigée de 21,03 % [19,2-22,9 %] en tenant en compte de la sensibilité de la méthode (inspection vétérinaire par observation macroscopique). Des variations de cette prévalence apparente ont également été observées selon la saison et la région observée. Les régions rurales, distantes de la capitale, se sont avérées très contaminées mais les régions centrales, dont l'élevage est réputé plus moderne, sont apparues également atteintes. Les forts taux de contamination des animaux des régions rurales pouvant s'expliquer par la divagation et le manque d'hygiène ou d'accès aux médicaments vétérinaires, la persistance du parasite à des taux relativement élevés dans les régions centrales de Madagascar nous a surpris. Cette constatation a motivé dans un second temps notre travail de modélisation afin d'étudier le lien environnement-animal-homme dans le contexte des Hautes-Terres péri-urbaines où l'élevage porcin est semi-intensifié mais où la cysticercose porcine reste endémique, l'objectif étant d'identifier *in silico* les facteurs influençant la prévalence de *T. solium* dans les élevages et sur lesquels la recherche et les organismes de contrôle devraient se concentrer ultérieurement.

Notre modèle multi-agents, développé sous Cormas, nous a permis de modéliser les comportements simplifiés des acteurs humains et animaux ainsi que les processus sanitaires et environnementaux. Une analyse de sensibilité multivariée nous a aidé à mieux comprendre les réactions du modèle vis-à-vis des paramètres d'entrée employés. Il s'est révélé sensible principalement à des paramètres décrivant (i) l'exposition des animaux à des aliments contaminés par des œufs de *T. solium*, notamment par la distribution d'aliments non contrôlés par l'éleveur et l'accès à un environnement contaminé, et (ii) la capacité infectante des œufs de *T. solium*, leur excrétion et leur survie dans l'environnement. Cette démarche exploratoire nous a permis ainsi d'identifier une première série de paramètres sur lesquels l'accent pourra être mis dans la formulation des mesures de contrôle et des incitations vers un changement de pratiques en élevage à promouvoir et/ou à tester. Il a également révélé les incertitudes autour de certains paramètres d'importance mettant en lumière les perspectives de recherche à mener pour renforcer la vraisemblance des résultats du modèle. A la suite de notre travail, il semble donc nécessaire d'accentuer les efforts de recherche sur l'approche des risques appliquée à l'épidémiologie de *Taenia solium* dans le contexte malgache, sur l'organisation des flux commerciaux et de lancer des concertations locales pour identifier avec les acteurs les scénarios d'amélioration possibles. Ainsi, ces nouvelles données nous aideront à finaliser notre modèle multi-agents et tester l'impact de

scénarios co-construits sur la santé des élevages dans des bassins de production porcine représentatifs de la réalité du pays.

Enfin, à l'issue de ce travail, on ne peut que constater que la sûreté sanitaire des aliments et les zoonoses alimentaires se pose comme un problème de santé publique d'importance à Madagascar alors que ses consommateurs demeurent fortement exposés à de nombreux dangers, qu'ils soient bactériens, viraux, parasitaires, fongiques ou chimiques, transmis par les aliments qu'ils consomment. La cysticercose fait partie de ces pathologies emblématiques qui affectent la santé humaine et qui impactent de manière chronique l'économie des éleveurs. Au cours de ces sept dernières années, et même si les défis à relever restent encore immenses, on ne peut que se réjouir du fait que cette maladie soit devenue un sujet d'importance nationale, rendue visible par les efforts concertés des services de santé animale et des organismes de recherche concernés sur cette maladie tropicale plus si négligée !



# REFERENCES



# Références bibliographiques

- Abba, K., S. Ramaratnam and L. N. Ranganathan, 2010: Anthelmintics for people with neurocysticercosis. *The Cochrane Library*.
- Abraham, R., A. X. Pardini, A. J. Vaz, J. A. Livramento and L. d. R. Machado, 2004: Taenia antigens detection in the cerebrospinal fluid of patients with neurocysticercosis and its relationship with clinical activity of the disease. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, **62**, 756-760.
- Abuseir, S., M. Kühne, T. Schnieder, G. Klein and C. Epe, 2007: Evaluation of a serological method for the detection of Taenia saginata cysticercosis using serum and meat juice samples. *Parasitol Res*, **101**, 131-137.
- Ahmadinejad, M., Z. Obeidavi, Z. Obeidavi and R. Alipoor, 2017: Modelling the regional vulnerability to Echinococcosis based on environmental factors using fuzzy inference system: A case study of Lorestan Province, west of Iran. *Electronic Physician*, **9**, 6094-6101.
- Almeida, C. R., E. P. Ojopi, C. M. Nunes, L. R. Machado, O. M. Takayanagui, J. A. Livramento, R. Abraham, W. F. Gattaz, A. J. Vaz and E. Dias-Neto, 2006: Taenia solium DNA is present in the cerebrospinal fluid of neurocysticercosis patients and can be used for diagnosis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, **256**, 307-310.
- Andermann, L. F., 1995: Epilepsy in Developing Countries. *Transcultural Psychiatry*, **32**, 351-384.
- Andriamanana, O. M., 2013: Elevage et facteurs de risque de la cysticercose porcine [Thèse]. Médecine vétérinaire: Antananarivo. *Faculté de médecine*.
- Andriamparany, H. M., 2012: Evaluation des impacts économiques des maladies porcines importantes à Madagascar. *Thèse de Médecine Vétérinaire*. Faculté de Médecine. Université d'Antananarivo.
- Andrianarisoa, A. C. F., J. Rakotoson, M. Randretsa, S. Rakotondravelo, R. D. Rakotoarimanana, J. Rakotomizao and P. Aubry, 2007: Madagascar: La situation sanitaire dans la grande île au début du XXème siècle. *Med Trop*, **67**, 19-22.
- Andriantseho, L. M., A. Rakotoson, J. Razafimahefa and J. F. Carod, 2008 Cerebral cysticercosis in Madagascar. Proposal of a diagnostic algorithm. *Med Trop*, **68**, 640-642.
- Andriantsimahavandy, A., J. L. Lesbordes, B. Rasoaharimalala, M. Peghini, L. Rabarijaona, J. Roux and P. Boisier, 1997: Neurocysticercosis: a major aetiological factor of late-onset epilepsy in Madagascar. *Trop. Med. Int. Health*, **2**, 741-746.
- Andriantsimahavandy, A., V. Ravaoalimalala, P. Rajaonarison, P. Ravoniarimbina, M. Rakotondrazaka, N. Raharilaza, D. Rakotoarivelo, M. Ratsitorahina, L. Rabarijaona, C. Ramarokoto, P. Leutscher and R. Migliani, 2003: The current epidemiological situation of cysticercosis in Madagascar. *Arch Inst Pasteur Madagascar*, **69**, 46-51.
- Arruda, G., A. Da Silva, E. Quagliato, M. Marette and C. Rossi, 2005: Evaluation of Taenia solium and Taenia crassiceps cysticercal antigens for the serodiagnosis of neurocysticercosis. *Trop. Med. Int. Health*, **10**, 1005-1012.
- Assana, E., K. Kanobana, C. Tume, P. Zoli, S. Geerts, D. Berkvens and P. Dorny, 2007: Isolation of a 14kDa antigen from Taenia solium cyst fluid by HPLC and its evaluation in enzyme linked immunosorbent assay for diagnosis of porcine cysticercosis. *Research in veterinary science*, **82**, 370-376.
- Assane, Y. A., C. Trevisan, C. M. Schutte, E. V. Noormahomed, M. V. Johansen and P. Magnussen, 2015: Neurocysticercosis in a rural population with extensive pig production in Angónia district, Tete Province, Mozambique. *Acta Trop*.
- Atherstone, C., R. G. Galiwango, D. Grace, S. Alonso, N. K. Dhand, M. P. Ward and S. M. Mor, 2019: Analysis of pig trading networks and practices in Uganda. *Trop Anim Health Prod*, **51**, 137-147.
- Attonaty, J.-M., M.-H. Chatelin and F. Garcia, 1999: Interactive simulation modeling in farm decision-making. *Computers and Electronics in Agriculture*, **22**, 157-170.

- Ayala-Sulca, E. and E. Miranda-Ulloa, 2015: Evaluation of enzyme-linked immunoelectrotransfer blot test using purified native antigen mix from cisticercus fluid of *Taenia solium* for diagnosis of human cysticercosis. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, **32**, 485-491.
- Baranwal, A. K., P. D. Singhi, S. C. Singhi and N. Khandelwal, 2001: Seizure recurrence in children with focal seizures and single small enhancing computed tomographic lesions: prognostic factors on long-term follow-up. *Journal of child neurology*, **16**, 443-445.
- Baskind, R. and G. L. Birbeck, 2005: Epilepsy-associated stigma in sub-Saharan Africa: The social landscape of a disease. *Epilepsy & Behavior*, **7**, 68-73.
- Berger, T., 2001: Agent-based spatial models applied to agriculture: a simulation tool for technology diffusion, resource use changes and policy analysis. *Agricultural Economics*, **25** 245-260.
- Bharwani, S., M. Bithell, T. E. Downing, M. New, R. Washington and G. Ziervogel, 2005: Multi-agent modelling of climate outlooks and food security on a community garden scheme in Limpopo, South Africa. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, **360**, 2183-2194.
- Bithell, M., J. Brasington and K. Richards, 2008: Discrete-element, individual-based and agent-based models: Tools for interdisciplinary enquiry in geography? *Geoforum*, **39**, 625-642.
- Bittencourt, P., C. Gracia, R. Martins, A. Fernandes, H. Diekmann and W. Jung, 1992: Phenytoin and carbamazepine decrease oral bioavailability of praziquantel. *Neurology*, **42**, 492-492.
- Boa, M. E., A. A. Kassuku, A. L. Willingham Iii, J. D. Keyyu, I. K. Phiri and P. Nansen, 2002: Distribution and density of cysticerci of *Taenia solium* by muscle groups and organs in naturally infected local finished pigs in Tanzania. *Vet. Parasitol.*, **106** 155-164.
- Bobes, R. J., M. Hernandez, C. Marquez, G. Frago, E. Garcia, R. M. Parkhouse, L. J. Harrison, E. Sciutto and A. Fleury, 2006: Subarachnoidal and intraventricular human neurocysticercosis: application of an antigen detection assay for the diagnosis and follow-up. *Trop. Med. Int. Health*, **11**, 943-950.
- Bonnell, T. R., R. R. Sengupta, C. A. Chapman and T. L. Goldberg, 2010: An agent-based model of red colobus resources and disease dynamics implicates key resource sites as hot spots of disease transmission. *Ecological Modelling*, **221**, 2491-2500.
- Bousquet, F., I. Bakam, H. Proton and C. Le Page, 1998: Cormas : Common-Pool Resources and Multi-Agent Systems. *Lecture Notes in Artificial Intelligence*, **1416**, 826-837.
- Bousquet, F., O. Barreteau, C. Mullon and J. Weber, Modélisation d'Accompagnement :Systèmes Multi-Agents et Gestion des Ressources Renouvelables. in, GERMES, Paris, France, p. 20-20.
- Bousquet, F. and C. Le Page, 2004: Multi-agent simulations and ecosystem management: a review. *Ecological Modelling*, **176**, 313-332.
- Braae, U., P. Magnussen, F. Lekule, W. Harrison and M. Johansen, 2014: Temporal fluctuations in the sero-prevalence of *Taenia solium* cysticercosis in pigs in Mbeya Region, Tanzania. *Parasit Vectors*, **7**.
- Braae, U. C., B. Devleeschauwer, S. Gabriël, P. Dorny, N. Speybroeck, P. Magnussen, P. Torgerson and M. V. Johansen, 2016: CystiSim – An Agent-Based Model for *Taenia solium* Transmission and Control. *PLoS Negl Trop Dis*, **10**, e0005184.
- Brutto, O. H. D., 2012: Diagnostic criteria for neurocysticercosis, revisited. *Pathog Glob Health*, **106**, 299-304.
- Bueno, E. C., C. M. Scheel, A. J. Vaz, L. R. Machado, J. A. Livramento, O. M. Takayanagui, V. C. Tsang and K. Hancock, 2005: Application of synthetic 8-kD and recombinant GP50 antigens in the diagnosis of neurocysticercosis by enzyme-linked immunosorbent assay. *Am J Trop Med Hyg*, **72**, 278-283.
- Bussieras, J. and R. Chermette, 1995: Parasitologie vétérinaire-Helminthologie (fasc. III), 2 ème Edition, éd. Service de Parasitologie de l' Ecole Nationale Vétérinaire de Maisons-Alfort, Paris.



- Bussiéras, J. and R. Chermette, 1995: *Abrégé de parasitologie vétérinaire: Helminthologie vétérinaire*. Service de parasitologie, Ecole nationale vétérinaire.
- Bustos, J. A., B. E. Ninaquispe, S. Rodriguez, Y. Castillo, S. Y. Yang, R. H. Gilman, P. Dorny, S. Gabriël, H. H. García, A. E. Gonzalez and f. t. C. W. G. i. Peru, 2019: Performance of a Sandwich Antigen-Detection ELISA for the Diagnosis of Porcine *Taenia solium* Cysticercosis. *Am J Trop Med Hyg*, **100**, 604-608.
- Cabaret, J., S. Geerts, M. Madeline, C. Ballandonne and D. Barbier, 2002: The use of urban sewage sludge on pastures: the cysticercosis threat. *Vet. Res.*, **33**, 575-597.
- Carabin, H., C. M. Budke, L. D. Cowan, A. L. Willingham Iii and P. R. Torgerson, 2005: Methods for assessing the burden of parasitic zoonoses: echinococcosis and cysticercosis. *Trends Parasitol*, **21**, 327-333.
- Carabin, H., P. C. Ndimubanzi, C. M. Budke, H. Nguyen, Y. Qian, L. D. Cowan, J. A. Stoner, E. Rainwater and M. Dickey, 2011: Clinical manifestations associated with neurocysticercosis: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*, **5**, e1152.
- Carod, J. F., M. Randrianarison, J. Razafimahefa, R. M. Ramahefarisoa, M. Rakotondrazaka, M. Debruyne, M. Dautigny, P. Cazal, M. L. Andriantseho and E. R. Charles, 2012: Evaluation of the performance of 5 commercialized enzyme immunoassays for the detection of *Taenia solium* antibodies and for the diagnosis of neurocysticercosis. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, **72**, 85-89.
- Cassini, R., P. Mulatti, C. Zanardello, G. Simonato, M. Signorini, S. Cazzin, P. G. Tambalo, M. Cobianchi, M. Pietrobelli and G. Capelli, 2014: Retrospective and spatial analysis tools for integrated surveillance of cystic echinococcosis and bovine cysticercosis in hypo-endemic areas. *Geospat Health*, **8**, 509-515.
- Chacha, M., C. Yohana and G. Nkwengulila, 2014: Indigenous Knowledge, Practices, Beliefs and Social Impacts of Porcine Cysticercosis and Epilepsy in Iringa Rural. *Health*, **6**, 2894-2903.
- Chamouillet, H., B. Bouteille, H. Isautier, A. Begue and M. Lecadie, 1997: *Séroprévalence de la cysticercose, téniasis et l drerie porcine,   La Réunion en 1992*. Institut de médecine tropicale du service de santé; des armées, Marseille, FRANCE.
- Chengat Prakashbabu, B., L. R. Marshall, M. Crotta, W. Gilbert, J. C. Johnson, L. Alban and J. Guitian, 2018: Risk-based inspection as a cost-effective strategy to reduce human exposure to cysticerci of *Taenia saginata* in low-prevalence settings. *Parasit Vectors*, **11**, 257.
- Chilundo, A. G., M. V. Johansen, A. Pondja, R. Miambo, S. Afonso and S. Mukaratirwa, 2018: Piloting the effectiveness of pig health education in combination with oxfendazole treatment on prevention and/or control of porcine cysticercosis, gastrointestinal parasites, African swine fever and ectoparasites in Angónia District, Mozambique. *Trop Anim Health Prod*, **50**, 589-601.
- Chung, J.-Y., Y. Y. Bahk, S. Huh, S.-Y. Kang, Y. Kong and S.-Y. Cho, 1999: A recombinant 10-kDa protein of *Taenia solium* metacestodes specific to active neurocysticercosis. *Journal of Infectious Diseases*, **180**, 1307-1315.
- Copado, F., A. S. de Aluja, L. Mayagoitia and F. Galindo, 2004: The behaviour of free ranging pigs in the Mexican tropics and its relationships with human faeces consumption. *Appl Anim Behav Sci*, **88**, 243-252.
- Corona, T., R. Lugo, R. Medina and J. Sotelo, 1996: Single-day praziquantel therapy for neurocysticercosis. *New England Journal of Medicine*, **334**, 125-125.
- Cortez, M. M., G. C. Rojas and R. M. E. Parkhouse, 2018: The HP10 *Taenia* monoclonal antibody-based ELISA detects a similar protein in the vesicular fluid of *Taenia hydatigena*. *Trop Anim Health Prod*, **50**, 697-700.
- Costard, S., V. Porphyre, S. Messad, S. Rakotondrahanta, H. Vidon, F. Roger and D. U. Pfeiffer, 2009: Multivariate analysis of management and biosecurity practices in smallholder pig farms in Madagascar. *Prev Vet Med*, **92**, 199-209.

- Crépieux, T., M. Rakotoharinome, F. Ravaomanana, D. Pognon and V. Porphyre, 2015: Pig husbandry practices in Madagascar: potential risk factors for antimicrobial drug residues in pork (under review). *Trop Anim Health Prod*.
- Cruz, M., I. Cruz and J. Horton, 1991: Albendazole versus praziquantel in the treatment of cerebral cysticercosis: clinical evaluation. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*, **85**, 244-247.
- da Gama, C. N., E. Kobayashi, L. M. Li and F. Cendes, 2005: Hippocampal atrophy and neurocysticercosis calcifications. *Seizure*, **14**, 85-88.
- de Glanville, W. A., L. Vial, S. Costard, B. Wieland and D. U. Pfeiffer, 2014: Spatial multi-criteria decision analysis to predict suitability for African swine fever endemicity in Africa. *BMC Vet Res*, **10**, 1-14.
- de la Torre, A., I. Iglesias, M. Carballo, P. Ramírez and M. J. Muñoz, 2012: An approach for mapping the vulnerability of European Union soils to antibiotic contamination. *Science of The Total Environment*, **414**, 672-679.
- Deckers, N., K. Kanobana, M. Silva, A. E. Gonzalez, H. H. Garcia, R. H. Gilman and P. Dorny, 2008: Serological responses in porcine cysticercosis: A link with the parasitological outcome of infection. *Int J Parasit*, **38**, 1191-1198.
- DeGiorgio, C., S. Pietsch-Escueta, V. C. Tsang, G. Corral-Leyva, L. Ng, M. T. Medina, S. Astudillo, N. Padilla, P. Leyva, L. Martinez, J. Noh, M. Levine, R. del Villaseñor and F. Sorvillo, 2005: Sero-prevalence of *Taenia solium* cysticercosis and *Taenia solium* taeniasis in California, USA. *Acta Neurol Scand*, **111**, 84-88.
- Del Brutto, O. H., V. Rajshekhar, A. C. White, Jr., V. C. Tsang, T. E. Nash, O. M. Takayanagui, P. M. Schantz, C. A. Evans, A. Flisser, D. Correa, D. Botero, J. C. Allan, E. Sarti, A. E. Gonzalez, R. H. Gilman and H. H. Garcia, 2001: Proposed diagnostic criteria for neurocysticercosis. *Neurology*, **57**, 177-183.
- Del Brutto, O. H., K. L. Roos, C. S. Coffey and H. c. H. García, 2006: Meta-analysis: cysticidal drugs for neurocysticercosis: albendazole and praziquantel. *Annals of Internal Medicine*, **145**, 43-51.
- Del Brutto, O. H. and J. Sotelo, 1988: Neurocysticercosis: an update. *Review of Infectious Diseases*, **10**, 1075-1087.
- Del Brutto, O. H., N. H. Wadia, M. Dumas, M. Cruz, V. C. W. Tsang and P. M. Schantz, 1996: Proposal of diagnostic criteria for human cysticercosis and neurocysticercosis. *Journal of the Neurological Sciences*, **142**, 1-6.
- Devillers, H., J. R. Lobry and F. Menu, 2008: An agent-based model for predicting the prevalence of *Trypanosoma cruzi* I and II in their host and vector populations. *Journal of Theoretical Biology*, **255** 307-315.
- Devleesschauwer, B., A. Allepuz, V. Dermauw, M. V. Johansen, M. Laranjo-González, G. S. A. Smit, S. Sotiraki, C. Trevisan, N. A. Wardrop, P. Dorny and S. Gabriël, *Taenia solium* in Europe: Still endemic? *Acta Trop*.
- Ding, J., Y. Zheng, Y. Wang, Y. Dou, X. Chen, X. Zhu, S. Wang, S. Zhang, Z. Liu, J. Hou, J. Zhai, H. Yan, X. Luo and X. Cai, 2013: Immune responses to a recombinant attenuated *Salmonella typhimurium* strain expressing a *Taenia solium* oncosphere antigen TSOL18. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*, **36**, 17-23.
- Dixon, M. A., U. C. Braae, P. Winskill, M. Walker, B. Devleesschauwer, S. Gabriël and M. G. Basáñez, 2019: Strategies for tackling *Taenia solium* taeniosis/cysticercosis: A systematic review and comparison of transmission models, including an assessment of the wider Taeniidae family transmission models. *PLoS Negl Trop Dis*, **13**, e0007301.
- Dorny, P., N. Praet, N. Deckers and S. Gabriel, 2009: Emerging food-borne parasites. *Vet. Parasitol.*, **163**, 196-206.
- Dourmad, J. Y., M. Étienne, A. Valancogne, S. Dubois, J. van Milgen and J. Noblet, 2008: InraPorc: a model and decision support tool for the nutrition of sows. *Animal Feed Science and Technology*, **143**, 372-386.

- Drucker, A. G., E. Bergeron, U. Lemke, L. T. Thuy and A. V. Zárate, 2006: Identification and quantification of subsidies relevant to the production of local and imported pig breeds in Vietnam. *Trop Anim Health Prod*, **38**, 305-322.
- Eamsobhana, P., A. Yoolek, P. Punthuprapasa and S. Suvouttho, 2004: A dot-blot ELISA comparable to immunoblot for the specific diagnosis of human parastrongyliasis. *J Helminthol*, **78**, 287-291.
- Eastman, R., 2005: Epilepsy in South Africa. *Acta Neurologica Scandinavica*, **112**, 8-11.
- Edia-Asuke, A. U., H. I. Inabo, S. Mukaratirwa, V. J. Umoh, C. M. Whong, S. Asuke and E. E. Ella, 2015: Seroprevalence of human cysticercosis and its associated risk factors among humans in areas of Kaduna metropolis, Nigeria. *The Journal of Infection in Developing Countries*, **9**, 799-805.
- Edwards, T., A. G. Scott, G. Munyoki, V. M. Odera, E. Chengo, E. Bauni, T. Kwasu, L. W. Sander, B. G. Neville and C. Newton, 2008: Active convulsive epilepsy in a rural district of Kenya: a study of prevalence and possible risk factors. *Lancet Neurol*, **7**, 50-56.
- Elliott, I., A. Jerome, S. A. Angwafor, M. L. Smith, I. Takougang, J. Noh, V. Tsang, P. Wilkins, L. Cockburn and J. Keystone, 2013: Epilepsy and cysticercosis in North-West Cameroon: A serological study. *Seizure*, **22**, 283-286.
- Engels, D., C. Urbani, A. Belotto, F. Meslin and L. Savioli, 2003: The control of human (neuro)cysticercosis: which way forward? *Acta Trop*, **87**, 177-182.
- Eshitera, E., S. Githigia, P. Kitala, L. Thomas, E. Fevre, L. Harrison, E. Mwihia, R. Otieno, F. Ojiambo and N. Maingi, 2012: Prevalence of porcine cysticercosis and associated risk factors in Homa Bay District, Kenya. *BMC Vet Res*, **8**, 234.
- Espíndola, N. M., A. H. Iha, I. Fernandes, O. M. Takayanagui, L. dos Ramos Machado, J. A. Livramento, A. A. M. Maia, J. M. Peralta and A. J. Vaz, 2005: Cysticercosis immunodiagnosis using 18-and 14-kilodalton proteins from *Taenia crassiceps* cysticercus antigens obtained by immunoaffinity chromatography. *Journal of clinical microbiology*, **43**, 3178-3184.
- Etienne, M., D. D. Toit and S. Pollard, ARDI: a co-construction method for participatory modelling in natural resources management in J. B. M. Sánchez-Marrè, J. Comas, A. Rizzoli and G. Guariso (Eds.) (ed.) Proceedings of the 4th Biennial Meeting of iEMSs 2008: International Congress on Environmental Modelling and Software Integrating Sciences and Information Technology for Environmental Assessment and Decision Making, 2008.
- Fasina, F. O., J. M. Mokoele, B. T. Spencer, L. A. M. L. van Leengoed, Y. Bevis and I. Booysen, 2015: *Spatio-temporal patterns and movement analysis of pigs from smallholder farms and implications for African swine fever spread, Limpopo province, South Africa*.
- Fleury, A., A. Dessen, P. M. Preux, M. Dumas, G. Tapia, C. Larralde and E. Sciutto, Symptomatic human neurocysticercosis. *Journal of Neurology*, **251**, 830-837.
- Fleury, A., M. Hernandez, M. Avila, G. Cardenas, R. Bobes, M. Huerta, G. Fragoso, L. Uribe-Campero, L. Harrison and R. Parkhouse, 2007: Detection of HP10 antigen in serum for diagnosis and follow-up of subarachnoidal and intraventricular human neurocysticercosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **78**, 970-974.
- Fleury, A., M. Hernandez, G. Fragoso, R. Parkhouse, L. Harrison and E. Sciutto, 2003: Detection of secreted cysticercal antigen: a useful tool in the diagnosis of inflammatory neurocysticercosis. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*, **97**, 542-546.
- Fleury, A., H. Jung, G. Cardenas and E. Sciutto, 2008: Medical treatment for neurocysticercosis: drugs, indications and perspectives. *Current topics in medicinal chemistry*, **8**, 424-433.
- Flisser, A., 2006: Where are the tapeworms? *Parasitol Int*, **55**, Supplement, S117-S120.
- Flisser, A., C. G. Gauci, A. Zoli, J. Martinez-Ocaña, A. Garza-Rodriguez, J. L. Dominguez-Alpizar, P. Maravilla, R. Rodriguez-Canul, G. Avila, L. Aguilar-Vega, C. Kyngdon, S. Geerts and M. W. Lightowers, 2004: Induction of Protection against Porcine Cysticercosis by Vaccination with Recombinant Oncosphere Antigens. *Infection and Immunity*, **72**, 5292-5297.

- Forlenza, O. V., A. H. Filho, J. P. Nobrega, L. dos Ramos Machado, N. G. de Barros, C. H. de Camargo and M. F. da Silva, 1997: Psychiatric manifestations of neurocysticercosis: a study of 38 patients from a neurology clinic in Brazil. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **62**, 612-616.
- Fort, H., 2003: Exploring the cooperative regimes in an agent-based model: indirect reciprocity vs. selfish incentives. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, **326**, 286-298.
- Franchard, T., R. Guebey, J. Razafimahefa, M. L. Andriantseho, H. Rasamoelina and R. Jambou, 2011: Can we eradicate cysticercosis? *BMC Proceedings*, **5**, 56.
- Freeman, R. S., 1962: Studies on the biology of *Taenia crassiceps* (Zeder, 1800) Rudolphi, 1810 (Cestoda). *Canadian Journal of Zoology*, **40**, 969-990.
- Furrows, S., J. McCroddan, W. Bligh and P. Chiodini, 2006: Lack of specificity of a single positive 50-kDa band in the electroimmunotransfer blot (EITB) assay for cysticercosis. *Clinical microbiology and infection*, **12**, 459-462.
- Gabriël, S., P. Dorny, K. E. Mwape, C. Trevisan, U. C. Braae, P. Magnussen, S. Thys, C. Bulaya, I. K. Phiri, C. S. Sikasunge, C. Makungu, S. Afonso, Q. Nicolau and M. V. Johansen, Control of *Taenia solium* taeniasis/cysticercosis: The best way forward for sub-Saharan Africa? *Acta Trop.*
- Gabriël, S., M. V. Johansen, E. Pozio, G. S. A. Smit, B. Devleeschauwer, A. Allepuz, E. Papadopoulos, J. van der Giessen and P. Dorny, Human migration and pig/pork import in the European Union: What are the implications for *Taenia solium* infections? *Vet. Parasitol.*, **in press**.
- Galán-Puchades, M. T. and M. V. Fuentes, 2000: Human cysticercosis and larval tropism of *Taenia asiatica*. *Parasitology Today*, **16**, 174.
- Galán-Puchades, M. T. and M. V. Fuentes, 2008: *Taenia asiatica* and pig cysticercosis. *Vet. Parasitol.*, **157**, 160-161.
- Ganaba, R., N. Praet, H. Carabin, A. Millogo, Z. Tarnagda, P. Dorny, S. Hounton, A. Sow, P. Nitiéma and L. D. Cowan, 2011: Factors associated with the prevalence of circulating antigens to porcine cysticercosis in three villages of Burkina Faso. *PLoS Negl Trop Dis*, **5**, e927.
- Garcia, H., R. Gilman, J. Horton, M. Martinez, G. Herrera, J. Altamirano, J. Cuba, N. Rios-Saavedra, M. Verastegui and J. Boero, 1997: Albendazole therapy for neurocysticercosis A prospective double-blind trial comparing 7 versus 14 days of treatment. *Neurology*, **48**, 1421-1427.
- Garcia, H. H., R. Araoz, R. H. Gilman, J. Valdez, A. E. Gonzalez, C. Gavidia, M. L. Bravo and V. C. Tsang, 1998: Increased prevalence of cysticercosis and taeniasis among professional fried pork vendors and the general population of a village in the Peruvian highlands. Cysticercosis Working Group in Peru. *Am J Trop Med Hyg*, **59**, 902-905.
- Garcia, H. H. and O. H. Del Brutto, 2003: Imaging findings in neurocysticercosis. *Acta Trop*, **87**, 71-78.
- Garcia, H. H. and O. H. Del Brutto, 2005: Neurocysticercosis: updated concepts about an old disease. *Lancet Neurol*, **4**, 653-661.
- García, H. H. and O. H. Del Brutto, 2003: Imaging findings in neurocysticercosis. *Acta Trop*, **87**, 71-78.
- García, H. H., C. A. Evans, T. E. Nash, O. M. Takayanagui, A. C. White, D. Botero, V. Rajshekhar, V. C. Tsang, P. M. Schantz and J. C. Allan, 2002: Current consensus guidelines for treatment of neurocysticercosis. *Clinical Microbiology Reviews*, **15**, 747-756.
- Garcia, H. H., A. E. Gonzalez, C. A. W. Evans and R. H. Gilman, 2003: *Taenia solium* cysticercosis. *Lancet*, **362**.
- García, H. H., A. E. Gonzalez, C. A. W. Evans and R. H. Gilman, 2003: *Taenia solium* cysticercosis. *Lancet*, **362**, 547-556.

- Garcia, H. H., R. M. Parkhouse, R. H. Gilman, T. Montenegro, T. Bernal, S. M. Martinez, A. E. Gonzalez, V. C. Tsang, L. J. Harrison and P. Cysticercosis Working Group in, 2000: Serum antigen detection in the diagnosis, treatment, and follow-up of neurocysticercosis patients. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, **94**, 673-676.
- Garcia, H. H., E. J. Pretell, R. H. Gilman, S. M. Martinez, L. H. Moulton, O. H. Del Brutto, G. Herrera, C. A. Evans and A. E. Gonzalez, 2004: A trial of antiparasitic treatment to reduce the rate of seizures due to cerebral cysticercosis. *New England Journal of Medicine*, **350**, 249-258.
- Gauci, C. G., C. M. Jayashi, A. E. Gonzalez, J. Lackenby and M. W. Lightowlers, 2012 Protection of pigs against *Taenia solium* cysticercosis by immunization with novel recombinant antigens. *Vaccine*, **30**, 3824-3828.
- Geerts, S., A. Zoli, A. L. Willingham, J. Brandt, P. Dorny and P. M. Preux, *Taenia solium* cysticercosis in Africa: an under-recognised problem. in P. Craig and Z. Pawlowski (eds.) Proceedings of the Proceedings of the NATO Advanced Research Workshop on cestode zoonoses: echinococcosis and cysticercosis: an emergent and global problem, Poznan, Poland, 2002, p. 13-23
- Ghimire, P. G., P. Ghimire and R. Rana, 2015: Spectrum of Typical and Atypical Clinico-Histopathological and Radiological Presentation of Soft Tissue and Muscular Cysticercosis in Mid-Western and Far-Western Region of Nepal. *Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR*, **9**, EC01-EC03.
- Gilman, R. H., A. E. Gonzalez, F. Llanos-Zavalaga, V. C. Tsang and H. H. Garcia, 2012: Prevention and control of *Taenia solium* taeniasis/cysticercosis in Peru. *Pathog Glob Health*, **106**, 312-318.
- Goel, A., C. W. Zobel and E. C. Jones, 2005: A multi-agent system for supporting the electronic contracting of food grains. *Computers and Electronics in Agriculture*, **48**, 123-137.
- Gong, X. and R. Xiao, 2007: Research on Multi-Agent Simulation of Epidemic News Spread Characteristics *Journal of Artificial Societies and Social Simulation*, **10**.
- Gonzalez, A. E., J. A. Bustos, J. A. Jimenez, M. L. Rodriguez, M. G. Ramirez, R. H. Gilman and H. H. Garcia, 2012: Efficacy of Diverse Antiparasitic Treatments for Cysticercosis in the Pig Model. *Am J Trop Med Hyg*, **87**, 292-296.
- Gonzalez, A. E., N. Falcon, C. Gavidia, H. H. Garcia, V. C. Tsang, T. Bernal, M. Romero and R. H. Gilman, 1998: Time-response curve of oxfendazole in the treatment of swine cysticercosis. *Am J Trop Med Hyg*, **59**, 832-836.
- Gonzalez, A. E., N. Falcon, C. Gavidia, H. H. Garcia, V. C. W. Tsang, T. Bernal, M. Romero and R. H. Gilman, 1997: Treatment of porcine cysticercosis with oxfendazole: a dose-response trial. *Veterinary Record*, **141**, 420-422.
- Gonzalez, A. E., R. H. Gilman, H. H. García and T. Lopez, 2002: Use of a simulation model to evaluate control programmes against *Taenia solium* cysticercosis. In: G. S. a. S. Prabhakar (ed.), *Taenia solium Cysticercosis*. CAB International.
- González, L. M., E. Montero, L. J. Harrison, R. M. E. Parkhouse and T. Garate, 2000: Differential diagnosis of *Taenia saginata* and *Taenia solium* infection by PCR. *Journal of clinical microbiology*, **38**, 737-744.
- Goussanou, S., T. Kpodekon, C. Saegerman, E. Azagoun, A. Youssao, S. Farougou, N. Praet, S. Gabriël, P. Dorny and N. Korsak Koulagenko, 2013: Spatial distribution and risks factors of porcine cysticercosis in southern Benin based meat inspection records. *Int J Microbiol Res*, **4**, 188-196.
- Grazziotin, A. L., M. C. Fontalvo, M. B. F. Santos, F. Monego, A. L. Grazziotin, V. H. Z. Kolinski, R. H. Bordignon, A. W. Biondo and A. Antoniuk, 2010: Epidemiologic pattern of patients with neurocysticercosis diagnosed by computed tomography in Curitiba, Brazil. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, **68**, 269-272.

- Grimm, V., U. Berger, F. Bastiansen, S. Eliassen, V. Ginot, J. Giske, J. Goss-Custard, T. Grand, S. K. Heinz, G. Huse, A. Huth, J. U. Jepsen, C. Jørgensen, W. M. Mooij, B. Müller, G. Pe'er, C. Pious, S. F. Railsback, A. M. Robbins, M. M. Robbins, E. Rossmanith, N. Rüger, E. Strand, S. Souissi, R. A. Stillman, R. Vabø, U. Visser and D. L. DeAngelis, 2006: A standard protocol for describing individual-based and agent-based models. *Ecological Modelling*, **198**, 115-126.
- Grimm, V., U. Berger, D. L. DeAngelis, J. G. Polhill, J. Giske and S. F. Railsback, 2010: The ODD protocol: A review and first update. *Ecological Modelling*, **221**, 2760-2768.
- Grogl, M., J. J. Estrada, G. MacDonald and R. E. Kuhn, 1985: Antigen-antibody analyses in neurocysticercosis. *The Journal of parasitology*, 433-442.
- Guyon, P., G. Rakotonirina, A. Andriatsimahavandy, W. Rakotomalala and P. Esterre, 1996: Formes pédiatriques de neurocysticercose a madagascar. *Arch Pediatr*, **3**, 387s-387s.
- Gweba, M., O. O. Faleke, A. U. Junaidu, J. P. Fabiyi and A. O. Fajinmi, 2010: Some risk factors for *Taenia solium* cysticercosis in semi-intensively raised pigs in Zuru, Nigeria. *Vet Ital*, **46**, 57-67.
- Hernández, M., L. Gonzalez, A. Fleury, B. Saenz, R. Parkhouse, L. Harrison, T. Garate and E. Sciutto, 2008: Neurocysticercosis: detection of *Taenia solium* DNA in human cerebrospinal fluid using a semi-nested PCR based on HDP2. *Annals of tropical medicine and parasitology*, **102**, 317-323.
- Higuera-Calleja, J., F. Góngora-Rivera, J. L. Soto-Hernández, O. H. Del-Brutto, T. Moreno-Andrade, R. Gutiérrez-Alvarado and J. Rodríguez-Carbajal, 2015: Intrathecal gadodiamide for identifying subarachnoid and ventricular neurocysticercosis. *Trop. Med. Int. Health*, **20**, 930-933.
- Huang, B., G. Li, F. Jia, F. Liu, L. Ge, W. Li and Y. Cheng, 2002: Determination of specific IgG4 for diagnosis and therapeutic evaluation of cerebral cysticercosis. *Chinese medical journal*, **115**, 580-583.
- Huang, L., Y. Huang, Q. Wang, N. Xiao, D. Yi, W. Yu and D. Qiu, 2011: An agent-based model for control strategies of *Echinococcus granulosus*. *Vet. Parasitol.*, **179** 84-91.
- Ilse, B., N. C. Kyvsgaard, P. Nansen and S. A. Henriksen, 1990: A study on the survival of *Taenia saginata* eggs on soil in Denmark. *Acta Vet Scand*, **31**, 153-158.
- Intapan, P. M., P. Khotsri, J. Kanpittaya, V. Chotmongkol, W. Maleewong and N. Morakote, 2008: Evaluation of IgG4 and Total IgG Anti-bodies against Cysticerci and Peptide Antigens for the Diagnosis of Human Neurocysticercosis by ELISA. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, **26**, 237.
- Ishida, M. M. I., M. S. d. S. Almeida, N. M. Espíndola, A. Iha, D. A. Pereira, J. G. d. Souza, T. R. Varvakis and A. J. Vaz, 2011: Seroepidemiological study of human cysticercosis with blood samples collected on filter paper, in Lages, State of Santa Catarina, Brazil, 2004-2005. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, **44**, 339-343.
- Ito, A., H. Yamasaki, M. Nakao, Y. Sako, M. Okamoto, M. O. Sato, K. Nakaya, S. S. Margono, T. Ikejima, A. A. Kassuku, S. M. S. Afonso, W. B. Ortiz, A. Plancarte, A. Zoli, S. Geerts and P. S. Craig, 2003: Multiple genotypes of *Taenia solium*—ramifications for diagnosis, treatment and control. *Acta Trop*, **87**, 95-101.
- Jayashi, C. M., G. Arroyo, M. W. Lightowlers, H. H. García, S. Rodríguez and A. E. Gonzalez, 2012: Seroprevalence and Risk Factors for *Taenia solium* Cysticercosis in Rural Pigs of Northern Peru. *PLoS Negl Trop Dis*, **6**, e1733.
- Jayashi, C. M., A. E. Gonzalez, R. Castillo Neyra, C. T. Kyngdon, C. G. Gauci and M. W. Lightowlers, 2012 Characterisation of antibody responses in pigs induced by recombinant oncosphere antigens from *Taenia solium*. *Vaccine*, **30**, 7475-7480.
- Jeon, H.-K., J.-Y. Chai, Y. Kong, J. Waikagul, B. Insisiengmay, H.-J. Rim and K. S. Eom, 2009: Differential diagnosis of *Taenia asiatica* using multiplex PCR. *Experimental Parasitology*, **121**, 151-156.

- Jeon, H.-K. and K. S. Eom, 2009: Immunoblot Patterns of *Taenia asiatica* Taeniasis. *Korean J Parasitol*, **47**, 73-77.
- Jeon, H.-K. and K. S. Eom, 2013: Molecular Approaches to *Taenia asiatica*. *Korean J Parasitol*, **51**, 1-8.
- Johansen, M. V., C. Trevisan, U. C. Braae, P. Magnussen, R. L. Ertel, H. Mejer and C. F. L. Saarnak, 2014: The Vicious Worm: a computer-based *Taenia solium* education tool. *Trends Parasitol*, **30**, 372-374.
- José, M. V., J. R. Bobadilla, N. Y. Sánchez-Torres and J. P. Laclette, 2018: Mathematical model of the life cycle of taenia-cysticercosis: transmission dynamics and chemotherapy (Part 1). *Theoretical Biology and Medical Modelling*, **15**, 18.
- Joshi, D. D., M. Maharjan, M. V. Johansen, A. L. Willingham and M. Sharma, 2003: Improving meat inspection and control in resource-poor communities: the Nepal example. *Acta Trop*, **87**, 119-127.
- Julio Sotelo and Cora Marin, 1987: Hydrocephalus secondary to cysticercotic arachnoiditis. *Journal of Neurosurgery*, **66**, 686-689.
- Jung, H., M. Hurtado, M. Sanchez, M. T. Medina and J. Sotelo, 1990: Plasma and CSF levels of albendazole and praziquantel in patients with neurocysticercosis. *Clinical neuropharmacology*, **13**, 559-564.
- Kala, P. and P. Khare, 2014: Fine-needle aspiration cytology as a diagnostic modality for cysticercosis: A clinicocytological study of 137 cases. *Journal of Cytology / Indian Academy of Cytologists*, **31**, 68-72.
- Kaliaperumal, S., V. Rao and S. Parija, 2005: *Cysticercosis of the eye in south India - A case series*, p. 227-230.
- Kaur, M., K. Joshi, N. K. Ganguly, R. C. Mahajan and N. Malla, 1995: Evaluation of the efficacy of albendazole against the larvae of *Taenia solium* in experimentally infected pigs, and kinetics of the immune response. *Int J Parasit*, **25**, 1443-1450.
- Kelvin, E. A., J. Yung, M. W. Fong, A. Carpio, E. Bagiella, D. Leslie, P. Leon, H. Andrews and W. Allen Hauser, 2012: The association of living conditions and lifestyle factors with burden of cysts among neurocysticercosis patients in Ecuador. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*, **106**, 763-769.
- Kim, T., W. Hwang, A. Zhang, S. Sen and M. Ramanathan, 2010: Multi-agent modeling of the South Korean avian influenza epidemic. *BMC Infectious Diseases*, **10**, 236.
- Kinsley, A. C., A. M. Perez, M. E. Craft and K. L. Vanderwaal, 2019: Characterization of swine movements in the United States and implications for disease control. *Prev Vet Med*, **164**, 1-9.
- Kozan, E., B. Gonenc, O. Sarimehmetoglu and H. Aycicek, 2005: Prevalence of helminth eggs on raw vegetables used for salads. *Food Control*, **16**, 239-242.
- Kramer, L. D., G. Locke, S. Byrd and J. Daryabagi, 1989: Cerebral cysticercosis: documentation of natural history with CT. *Radiology*, **171**, 459-462.
- Krecek, R. C., H. Mohammed, L. M. Michael, P. M. Schantz, L. Ntanjana, L. Morey, S. R. Werre and A. L. Willingham, III, 2012: Risk Factors of Porcine Cysticercosis in the Eastern Cape Province, South Africa. *PLoS One*, **7**, e37718.
- Kyvsgaard, N. C., M. V. Johansen and H. Carabin, 2007: Simulating transmission and control of *Taenia solium* infections using a Reed-Frost stochastic model. *Int J Parasit*, **37**, 547-558.
- Lamboni, M., D. Makowski, S. Lehuger, B. Gabrielle and H. Monod, 2009: Multivariate global sensitivity analysis for dynamic crop models. *Field Crops Research*, **113**, 312-320.
- Lamboni, M., H. Monod and D. Makowski, 2011: Multivariate sensitivity analysis to measure global contribution of input factors in dynamic models. *Reliability Engineering & System Safety*, **96**, 450-459.
- Larralde, C., J. Sotelo, R. Montoya, G. Palencia, A. Padilla, T. Govezensky, M. Diaz and E. Sciutto, 1990: Immunodiagnosis of human cysticercosis in cerebrospinal fluid. Antigens from

- murine *Taenia crassiceps cysticerci* effectively substitute those from porcine *Taenia solium*. *Archives of pathology & laboratory medicine*, **114**, 926-928.
- Lauridsen, S., U. C. Braae, H. A. Ngowi and M. V. Johansen, 2019: Impacts of using the electronic-health education program 'The Vicious Worm' for prevention of *Taenia solium*. *Acta Trop*, **193**, 18-22.
- Le Page, C., N. Becu, P. Bommel, F. Bousquet, amp, ccedil and ois, 2012: Participatory Agent-Based Simulation for Renewable Resource Management: The Role of the Cormas Simulation Platform to Nurture a Community of Practice. *Journal of Artificial Societies and Social Simulation*, **15**, 10.
- Lee, E.-G., M.-Y. Lee, J.-Y. Chung, E.-Y. Je, Y.-A. Bae, B.-K. Na, T.-S. Kim, K.-S. Eom, S.-Y. Cho and Y. Kong, 2005: Feasibility of baculovirus-expressed recombinant 10-kDa antigen in the serodiagnosis of *Taenia solium* neurocysticercosis. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*, **99**, 919-926.
- Lerner, A., M. S. Shiroishi, C. S. Zee, M. Law and J. L. Go, 2012: Imaging of neurocysticercosis. *Neuroimaging clinics of North America*, **22**, 659-676.
- Lescano, A. G., H. H. Garcia, R. H. Gilman, C. M. Gavidia, V. C. W. Tsang, S. Rodriguez, L. H. Moulton, M. V. Villaran, S. M. Montano, A. E. Gonzalez and P. and the Cysticercosis Working Group in, 2009: *Taenia solium* Cysticercosis Hotspots Surrounding Tapeworm Carriers: Clustering on Human Seroprevalence but Not on Seizures. *PLoS Negl Trop Dis*, **3**, e371.
- Leslie, E. E. C., R. M. Christley, M. Geong, M. P. Ward and J.-A. L. M. L. Toribio, 2015: Analysis of pig movements across eastern Indonesia, 2009–2010. *Prev Vet Med*, **118**, 293-305.
- Lichoti, J. K., J. Davies, P. M. Kitale, S. M. Githigia, E. Okoth, Y. Maru, S. A. Bukachi and R. P. Bishop, 2016: Social network analysis provides insights into African swine fever epidemiology. *Prev Vet Med*, **126**, 1-10.
- Lichoti, J. K., J. Davies, Y. Maru, P. M. Kitale, S. M. Githigia, E. Okoth, S. A. Bukachi, S. Okuthe and R. P. Bishop, 2017: Pig traders' networks on the Kenya-Uganda border highlight potential for mitigation of African swine fever virus transmission and improved ASF disease risk management. *Prev Vet Med*, **140**, 87-96.
- Lightowlers, M. W., 2003: Vaccines for prevention of cysticercosis. *Acta Trop*, **87**, 129-135.
- Lightowlers, M. W., 2010: Eradication of *Taenia solium* cysticercosis: A role for vaccination of pigs. *Int J Parasit*, **40**, 1183-1192.
- Lightowlers, M. W., 2013a: Control of *Taenia solium* taeniasis/cysticercosis: past practices and new possibilities. *Parasitology*, **140**, 1566-1577.
- Lightowlers, M. W., 2013b: Cysticercosis and Echinococcosis. In: J. S. Mackenzie, M. Jeggo, P. Daszak and J. A. Richt (eds.), *One Health: The Human-Animal-Environment Interfaces in Emerging Infectious Diseases: The Concept and Examples of a One Health Approach*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.
- Lightowlers, M. W. and M. Donadeu, 2017: Designing a Minimal Intervention Strategy to Control *Taenia solium*. *Trends Parasitol*, **33**, 426-434.
- Linard, C., N. Ponçon, D. Fontenille and E. F. Lambin, 2009: A multi-agent simulation to assess the risk of malaria re-emergence in southern France. *Ecological Modelling*, **220**, 160-174.
- Lobianco, A. and R. Esposti, 2010: The Regional Multi-Agent Simulator (RegMAS): An open-source spatially explicit model to assess the impact of agricultural policies. *Computers and Electronics in Agriculture*, **72**, 14-26.
- Lopez, J., E. Garcia, I. Cortes, J. Sotelo, P. Tato and J. Molinari, 2004: Neurocysticercosis: relationship between the developmental stage of metacestode present and the titre of specific IgG in the cerebrospinal fluid. *Annals of tropical medicine and parasitology*, **98**, 569-579.
- Lurette, A., S. Touzeau, M. Lamboni and H. Monod, 2009: Sensitivity analysis to identify key parameters influencing Salmonella infection dynamics in a pig batch. *Journal of Theoretical Biology*, **258**, 43-52.



- Madec, F., D. Hurnik, V. Porphyre and E. Cardinale, 2010: *Good practices for biosecurity in the pig sector – Issues and options in developing and transition countries*. FAO, Rome.
- Madinga, J., K. Kanobana, P. Lukanu, E. Abatih, S. Baloji, S. Linsuke, N. Praet, S. Kapinga, K. Polman, P. Lutumba, N. Speybroeck, P. Dorny, W. Harrison and S. Gabriel, 2017: Geospatial and age-related patterns of *Taenia solium* taeniasis in the rural health zone of Kimpese, Democratic Republic of Congo. *Acta Trop*, **165**, 100-109.
- Mafojane, N. A., C. C. Appleton, R. C. Krecek, L. M. Michael and A. L. Willingham, 2003: The current status of neurocysticercosis in Eastern and Southern Africa. *Acta Trop*, **87**, 25-33.
- Mahanty, S. and H. H. Garcia, 2010: Cysticercosis and neurocysticercosis as pathogens affecting the nervous system. *Progress in Neurobiology*, **91**, 172-184.
- Malla, N., R. Kaur, N. K. Ganguly, I. M. Sawhney and R. C. Mahajan, 2005: Utility of specific IgG4 response in saliva and serum samples for the diagnosis and follow up of human neurocysticercosis. *Nepal Med Coll J*, **7**, 1-9.
- Manoutcharian, K., A. Díaz-Orea, G. Gevorkian, G. Fragoso, G. Acero, E. González, A. de Aluja, N. Villalobos, E. Gómez-Conde and E. Sciutto, 2004: Recombinant bacteriophage-based multiepitope vaccine against *Taenia solium* pig cysticercosis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, **99**, 11-24.
- Masson, C., 2013: Comment s'organise la filière porcine autour d'Antananarivo et quelles sont les règles de gestion concernant la cysticercose porcine? Ecole Supérieure d'Agro-Développement International (ISTOM), Cergy-Pontoise.
- Mathews, M., K. Mammen and M. Mammen, 2012: Myths and Beliefs about the Acquisition of Taeniasis and Cysticercosis amongst the Xhosa University Students in South Africa. *Studies on ethno-medicine*, **6**, 197-206.
- Matthaiou, D. K., G. Panos, E. S. Adamidi and M. E. Falagas, 2008: Albendazole versus praziquantel in the treatment of neurocysticercosis: a meta-analysis of comparative trials. *PLoS Negl Trop Dis*, **2**, e194.
- Maurice, J., 2014: Of pigs and people? WHO prepares to battle cysticercosis. *Lancet*, **384**, 571-572.
- Mazumdar, M., P. Pandharipande and A. Poduri, 2007: Does albendazole affect seizure remission and computed tomography response in children with neurocysticercosis? A systematic review and meta-analysis. *Journal of child neurology*, **22**, 135-142.
- Melo, C. S. d., A. J. Vaz, P. M. Nakamura, M. V. d. Silva and A. d. B. B. Machado, 1997: Human neurocysticercosis: IgE in cerebrospinal fluid. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, **55**, 8-11.
- Michault, A., 1998: Insularité et risques épidémiques à La Réunion. *Bull Soc Pathol Exot*, **91**, 52-55.
- Michault, A., G. Duval, G. Bertil and G. Folio, 1990: Seroepidemiological study of cysticercosis on Réunion Island. *Bull Soc Pathol Exot*, **83**, 82-92.
- Michel, P., P. Callies, H. Raharison, P. Guyon, L. Holvoet and C. Genin, 1993: Epidemiology of cysticercosis in Madagascar. *Bull Soc Pathol Exot.*, **86**, 62-67.
- Michelet, L., J.-F. Carod, M. Rakotondrazaka, L. Ma, F. Gay and C. Dauga, 2010: The pig tapeworm *Taenia solium*, the cause of cysticercosis: Biogeographic (temporal and spacial) origins in Madagascar. *Mol Phylogenet Evol*, **55**, 744-750.
- Michelet, L., A. Fleury, E. Sciutto, E. Kendjo, G. Fragoso, L. Paris and B. Bouteille, 2011: Human neurocysticercosis: comparison of different diagnostic tests using cerebrospinal fluid. *Journal of clinical microbiology*, **49**, 195-200.
- Migliani, R., M. Rasolomaharo, P. Rajaonarison, V. Ravaoalimalala, L. Rabarijaona and A. Andriantsimahavandy, 2000: Cysticercosis in the port of Mahajanga: more frequent than we thought! *Arch Inst Pasteur Madagascar*, **66**, 39-42.
- Mignard, C., D. Mignard, J. Dandelot, J. Polydor, J. Laporte, C. Bousquet, Y. Choucair and A. Michault, 1986: Epidemiologic survey of the cysticercosis endemic on Réunion Island. *Rev Neurol*, **142**, 635-637.
- Minelli, C. and O. M. Takayanagui, 2005: Evaluation of intrathecal synthesis of IgG in neurocysticercosis. *J Neurol Sci*, **238**, 83-86.

- Miradji, R. B. I., 2016: Cartographie du risque d'exposition aux œufs *Taenia solium* présents dans l'environnement à Madagascar. Mémoire de stage. Master 2 RNET, Université de la Réunion.
- Mitchell, W. G. and T. O. Crawford, 1988: Intraparenchymal cerebral cysticercosis in children: diagnosis and treatment. *Pediatrics*, **82**, 76-82.
- Mkupasi, E. M., H. A. Ngowi, C. S. Sikasunge, P. S. Leifsson and M. V. Johansen, 2013a: Efficacy of ivermectin and oxfendazole against *Taenia solium* cysticercosis and other parasitoses in naturally infected pigs. *Acta Trop*, **128**, 48-53.
- Mkupasi, E. M., C. S. Sikasunge, H. A. Ngowi and M. V. Johansen, 2013b: Efficacy and Safety of Anthelmintics Tested against *Taenia solium* Cysticercosis in Pigs. *PLoS Negl Trop Dis*, **7**, e2200.
- Morales, J., J. J. Martínez, M. Rosetti, A. Fleury, V. Maza, M. Hernandez, N. Villalobos, G. Fragoso, A. S. de Aluja, C. Larralde and E. Sciutto, 2008: Spatial distribution of *Taenia solium* porcine cysticercosis within a rural area of Mexico. *PLoS Negl Trop Dis*, **2**, e284-e284.
- Moreno, L., M. T. Lopez-Urbina, C. Farias, G. Domingue, M. Donadeu, B. Dungu, H. H. García, L. A. Gomez-Puerta, C. Lanusse and A. E. González, 2012: A high oxfendazole dose to control porcine cysticercosis: Pharmacokinetics and tissue residue profiles. *Food and Chemical Toxicology*, **50**, 3819-3825.
- Mui, L., M. Mohtashemi and A. Halberstadt, 2002: *Notions of reputation in multi-agents systems: a review*, Bologna, Italy.
- Mukaratirwa, S. and F. Lekule, 2008: Medical and veterinary doctors, social scientists and agricultural researchers meet to carry forward the fight against cysticercosis, a neglected and fatal disease of the poor : to the editor. *J S Afr Vet Assoc*, **79**, 2.
- Müller, B., S. Balbi, C. M. Buchmann, L. de Sousa, G. Dressler, J. Groeneveld, C. J. Klassert, Q. B. Le, J. D. A. Millington, H. Nolzen, D. C. Parker, J. G. Polhill, M. Schlüter, J. Schulze, N. Schwarz, Z. Sun, P. Taillandier and H. Weise, 2014: Standardised and transparent model descriptions for agent-based models: Current status and prospects. *Environmental Modelling & Software*, **55**, 156-163.
- Murrell, K. D., 1991: Economic losses resulting from food-borne parasitic zoonoses. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, **22**, 377-381.
- Murrell, K. D., P. Dorny and A. P. Flisser, 2005: *WHO/FAO/OIE Guidelines for the surveillance, prevention and control of taeniosis/cysticercosis*, p. 139. FAO, OIE, WHO, Paris.
- Mwanjili, G., C. Kihamia, D. V. C. Kakoko, F. Lekule, H. Ngowi, M. V. Johansen, S. M. Thamsborg and A. L. Willingham Iii, 2013: Prevalence and risk factors associated with human *Taenia solium* infections in Mbozi District, Mbeya Region, Tanzania.
- Mwape, K., N. Praet, W. Benitez-Ortiz, J. Muma, G. Zulu, M. Celi-Erazo, I. Phiri, R. Rodriguez-Hidalgo, P. Dorny and S. Gabriël, 2011: Field evaluation of urine antigen detection for diagnosis of *Taenia solium* cysticercosis. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*, **105**, 574-578.
- Mwape, K. E., I. K. Phiri, N. Praet, J. B. Muma, G. Zulu, P. Van den Bossche, R. De Deken, N. Speybroeck, P. Dorny and S. Gabriël, 2012: *Taenia solium* Infections in a rural area of Eastern Zambia-a community based study. *PLoS Negl Trop Dis*, **6**, e1594.
- Nash, T., G. Singh, A. White, V. Rajshekhar, J. Loeb, J. Proano, O. Takayanagui, A. Gonzalez, J. Butman and C. DeGiorgio, 2006: Treatment of Neurocysticercosis Current status and future research needs. *Neurology*, **67**, 1120-1127.
- Nash, T. E., 2003: Human case management and treatment of cysticercosis. *Acta Trop*, **87**, 61-69.
- Nash, T. E., E. J. Pretell, A. G. Lescano, J. A. Bustos, R. H. Gilman, A. E. Gonzalez and H. H. Garcia, 2008: Perilesional brain oedema and seizure activity in patients with calcified neurocysticercosis: a prospective cohort and nested case-control study. *The Lancet Neurology*, **7**, 1099-1105.
- Nativel, P., A. Rahantamalala, S. Ramiandrisoa, V. Rasoamampianinaa, M. Duchateau, J. Chamot-Rooke, R. Guebey, H. Rasamoelina-Andriamanivo and R. Jambou, 2016: Bio-guided

- identification of proteins for the diagnosis of cysticercosis in swine. *Vet. Parasitol.*, **220**, 23-27.
- Ndebi, G. and J. Ongla, 2006: Functioning of pig distribution systems in Cameroon. *Tropicicultura*, **24**, 73-81.
- Ndimubanzi, P. C., H. Carabin, C. M. Budke, H. L. Nguyen, Y. J. Qian, E. Rainwater, M. Dickey, S. Reynolds and J. A. Stoner, 2010: A systematic review of the frequency of neurocysticercosis with a focus on people with epilepsy. *PLoS Negl Trop Dis*, **4**, e870.
- Ngowi, H. A., A. A. Kassuku, H. Carabin, J. E. D. Mlangwa, M. R. S. Mlozi, B. P. Mbilinyi and A. L. Willingham, 2010: Spatial clustering of porcine cysticercosis in Mbulu district, Northern Tanzania. *PLoS Negl Trop Dis*, **4**, e652-e652.
- Nhancupe, N., E. Noormahomed, S. Afonso, K. Falk and J. Lindh, 2015: Performance of Tsol-p27 antigen for the serological diagnosis of cysticercosis in Mozambique. *J Helminthol*, 1-4.
- Nhancupe, N., F. Salazar-Anton, E. V. Noormahomed, S. Afonso and J. Lindh, 2013: Further characterization of Tsol-p27 as a diagnostic antigen in sub-Saharan Africa. *Experimental parasitology*, **135**, 573-579.
- Nicolas, G., B. Durand, R. Duboz, R. Rakotondravao and V. Chevalier, 2013: Description and analysis of the cattle trade network in the Madagascar highlands: Potential role in the diffusion of Rift Valley fever virus. *Acta Trop*, **126**, 19-27.
- Niemi, J. K. and H. Lehtonen, 2011: Modelling pig sector dynamic adjustment to livestock epidemics with stochastic-duration trade disruptions. *European Review of Agricultural Economics*, **38**, 529-551.
- Noormahomed, E. V., N. Nhacupe, C. Mascaró-Lazcano, M. N. Mauaie, T. Buene, C. A. Funzamo and C. A. Benson, 2014: A Cross-sectional Serological Study of Cysticercosis, Schistosomiasis, Toxocariasis and Echinococcosis in HIV-1 Infected People in Beira, Mozambique. *PLoS Negl Trop Dis*, **8**, e3121.
- Noormahomed, E. V., J. G. Pividal, S. Azzouz, C. Mascaró, M. Delgado-Rodríguez and A. Osuna, 2003: Seroprevalence of anti-cysticercus antibodies among the children living in the urban environs of Maputo, Mozambique. *Ann Trop Med Parasitol*, **97**, 31-35.
- Nozais, J. P., 1998: Parasitic diseases and fecal hazards: diseases due to helminths. *Bull Soc Pathol Exot*, **91**, 416-422.
- Nunes, C. M., G. F. Biondi, M. B. Heinemann and L. J. Richtzenhain, 2000: Comparative evaluation of an indirect ELISA test for diagnosis of swine cysticercosis employing antigen from *Taenia solium* and *Taenia crassiceps* metacestodes. *Vet. Parasitol.*, **93**, 135-140.
- Nwaobi, G. C., 2011: Agent-Based Computational Economics (ACE) and African Modelling: Perspectives and Challenges.
- Ochoa-Sánchez, A., L. Jiménez and A. Landa, 2011: The hamster model for identification of specific antigens of *Taenia solium* tapeworms. *BioMed Research International*, **2011**.
- Okello, A. L., E. P. J. Gibbs, A. Vandersmissen and S. C. Welburn, 2011: One Health and the neglected zoonoses: turning rhetoric into reality. *Veterinary Record*, **169**, 281-285.
- Pagès, F. and V. Porphyre, 2016a: Etude rétrospective des cas de cysticercose chez l'homme à la Réunion. In: A. N. d. S. P.-C. Réunion (ed.).
- Pagès, F. and V. Porphyre, 2016b: Etude rétrospective des cas de cysticercose chez l'homme à la Réunion (note d'information - DMI/JD/MA/011.2015). Agence nationale de santé publique, St Denis (La Réunion).
- Palomares-Alonso, F., G. P. Hernández, I. S. Rojas-Tomé, H. Jung-Cook and E. Pinzón-Estrada, 2015: Murine cysticercosis model: Influence of the infection time and the time of treatment on the cysticidal efficacy of albendazole and praziquantel. *Experimental parasitology*, **149**, 1-6.
- Parija, M., R. Biswas, B. Harish and S. Parija, 2004: Detection of specific cysticercus antigen in the urine for diagnosis of neurocysticercosis. *Acta Trop*, **92**, 253-260.
- Parija, S. C. and G. A. Raman, 2011: Anti-*Taenia solium* larval stage Ig G antibodies in patients with epileptic seizures. *Tropical parasitology*, **1**, 20.

- Paul, M. C., F. L. Goutard, F. Roulleau, D. Holl, W. Thanapongtharm, F. L. Roger and A. Tran, 2016: Quantitative assessment of a spatial multicriteria model for highly pathogenic avian influenza H5N1 in Thailand, and application in Cambodia. *Scientific Reports*, **6**, 31096.
- Peniche-Cardena, A., J. L. Dominguez-Alpizar, R. Sima-Alvarez, F. Argaez-Rodriguez, A. Fraser, P. S. Craig and R. Rodriguez-Canul, 2002: Chemotherapy of porcine cysticercosis with albendazole sulphoxide. *Vet. Parasitol.*, **108**, 63-73.
- Perry, B. D. and T. F. Randolph, 1999: Improving the assessment of the economic impact of parasitic diseases and of their control in production animals. *Vet. Parasitol.*, **84**, 145-168.
- Plancarte, A., C. Hirota, J. Martinez-Ocana, G. Mendoza-Hernandez, E. Zenteno and A. Flisser, 1999: Characterization of GP39-42 and GP24 antigens from *Taenia solium* cysticerci and of their antigenic GP10 subunit. *Parasitol Res*, **85**, 680-684.
- Pomar, J., V. López and C. Pomar, 2011: Agent-based simulation framework for virtual prototyping of advanced livestock precision feeding systems. *Computers and Electronics in Agriculture*, **78**, 88-97.
- Pondja, A., L. Neves, J. Mlangwa, S. Afonso, J. Fafetine, A. L. Willingham, III, S. M. Thamsborg and M. V. Johansen, 2012a: Use of oxfendazole to control porcine cysticercosis in a high-endemic area of Mozambique. *PLoS Negl Trop Dis*, **6**, e1651.
- Pondja, A., L. Neves, J. Mlangwa, S. Afonso, J. Fafetine, A. L. Willingham, III, S. M. Thamsborg and M. V. Johansen, 2012b: Use of Oxfendazole to Control Porcine Cysticercosis in a High-Endemic Area of Mozambique. *PLoS Negl Trop Dis*, **6**, e1651.
- Pondja, A., L. Neves, J. Mlangwa, S. Afonso, J. Fafetine, A. L. Willingham, S. M. Thamsborg and M. V. Johansen, 2010: Prevalence and Risk Factors of Porcine Cysticercosis in Angónia District, Mozambique. *PLoS Negl Trop Dis*, **4**, e594-e594.
- Porphyre, V., M. Betson, H. Rabazanahary, Y. Mboussou, N. J. Zafindraibe, H. Rasamoelina-Andriamanivo, S. Costard, D. Pfeiffer and A. Michault, 2016: *Taenia solium* porcine cysticercosis in Madagascar: comparison of immuno-diagnostic techniques and estimation of the prevalence in pork carcasses traded in Antananarivo city (accepted). *Vet. Parasitol.*, **X**, XXX-XXX.
- Porphyre, V., A. Ly and E. Cardinale, 2017: A multi-agent model to simulate the epidemiology of porcine cysticercosis in the pork informal sector in Madagascar (not published). ???, **X**, XXX-XXX.
- Porphyre, V., H. Rasamoelina-Andriamanivo, A. Rakotoarimanana, E. O. Rasamoelina, C. Bernard, R. Jambou and E. Cardinale, 2015: Spatio-temporal prevalence of porcine cysticercosis in Madagascar based on meat inspection. *Parasit Vectors*, **8:391**, 1-8.
- Praet, N., K. Kanobana, C. Kabwe, V. Maketa, P. Lukanu, P. Lutumba, K. Polman, P. Matondo, N. Speybroeck, P. Dorny and J. Sumbu, 2010: *Taenia solium* cysticercosis in the Democratic Republic of Congo: how does pork trade affect the transmission of the parasite? *PLoS Negl Trop Dis*, **4**, e817-e817.
- Praet, N., N. Speybroeck, R. Manzanedo, D. Berkvens, D. Nsame Nforninwe, A. Zoli, F. Quet, P.-M. Preux, H. Carabin and S. Geerts, 2009: The disease burden of *Taenia solium* cysticercosis in Cameroon. *PLoS Negl Trop Dis*, **3**, e406-e406.
- Prasad, K. N., A. Prasad, A. Verma and A. K. Singh, 2008: Human cysticercosis and Indian scenario: a review. *J Biosci*, **33**, 571-582.
- Pray, I. W., V. Ayvar, R. Gamboa, C. Muro, L. M. Moyano, V. Benavides, R. H. Flecker, H. H. Garcia and S. E. O'Neal, 2017: Spatial relationship between *Taenia solium* tapeworm carriers and necropsy cyst burden in pigs. *PLoS Negl Trop Dis*, **11**, e0005536.
- Preux, P.-M. and M. Druet-Cabanac, 2005: Epidemiology and aetiology of epilepsy in sub-Saharan Africa. *Lancet Neurol*, **4**.
- Preux, P. M., F. Tiemagni, L. Fodzo, P. Kandem, P. Ngouafong, F. Ndonko, W. Macharia, L. Dongmo and M. Dumas, 2000: Antiepileptic therapies in the Mifi Province in Cameroon. *Epilepsia*, **41**, 432-439.

- Priya Datta, P., M. Christopher and P. Allen, 2007: Agent-based modelling of complex production/distribution systems to improve resilience. *International Journal of Logistics Research and Applications*, **10**, 187-203.
- Quet, F., M. Guerchet, S. D. S. Pion, E. B. Ngoungou, A. Nicoletti and P.-M. Preux, 2010: Meta-analysis of the association between cysticercosis and epilepsy in Africa. *Epilepsia*, **51**, 830-837.
- R development core team, 2011: *R: A language and environment for statistical computing*, Vienna, Austria.
- Rafalison, H. A., 2018: Cysticercose porcine au niveau des marchés de porcs vivants des zones péri-urbaines d'Antananarivo *Faculté de médecine*. Université d'Antananarivo.
- Raghava, M. V., V. Prabhakaran, T. Jayaraman, J. Muliyl, A. Oommen, P. Dorny, J. Vercruysse and V. Rajshekhar, 2010: Detecting spatial clusters of *Taenia solium* infections in a rural block in South India. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*, **104**, 601-612.
- Rahantamalala, A., V. Porphyre, N. Rabenindrina, J. Razafimahefa, H. Rasamoelina-Andriamanivo and R. Jambou, 2016: La cysticercose une maladie négligée. In: R.-A. T. R. J. R. B. R. Duchaufour Hervé (ed.), *Recherche interdisciplinaire pour le développement durable et la biodiversité des espaces ruraux malgaches. Application à différentes thématiques de territoire*. MYE, Antananarivo, France.
- Rajshekhar, V., 2008: Albendazole therapy in patients with solitary cerebral cysticercus granuloma. Is it effective? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **79**, 238-239.
- Rakotovelo, N., 1998: L'élevage porcin et la charcuterie salaison à Madagascar: synthèse d'étude de filière. CITE-GRET-Coopération Française, Antananarivo, Madagascar.
- Ramahefarisoa, R. M., M. Rakotondrazaka, R. Jambou and J.-F. Carod, 2010: Comparison of ELISA and PCR assays for the diagnosis of porcine cysticercosis. *Vet. Parasitol.*, **173**, 336-339.
- Randrianarison, I., 2015: La cysticercose dans les élevages porcins fermés d'Imerintsiatosika et d'Arivonimamo [Thèse]. Médecine vétérinaire: Antananarivo; 2016. 59p.
- Randrianarison, I., 2016: La cysticercose dans les élevages porcins fermés d'Imerintsiatosika et d'Arivonimamo. Université d'Antananarivo, Antananarivo.
- Rangel-Castilla, L., J. A. Serpa, S. P. Gopinath, E. A. Graviss, P. Diaz-Marchan and A. C. White, 2009: Contemporary neurosurgical approaches to neurocysticercosis. *Am J Trop Med Hyg*, **80**, 373-378.
- Rangel, R., B. Torres, O. Del Bruto and J. Sotelo, 1987: Cysticercotic encephalitis: a severe form in young females. *Am J Trop Med Hyg*, **36**, 387-392.
- Raobijaona, H. and W. Rakotoarimanitra, 2000 Cysticercosis in hospitalized children: report of 28 cases at the National Children's Hospital in Antananarivo, Madagascar. *Méd Afr Noire*, **47** 88-91.
- Rasamoelina-Andriamanivo, H., R. Duboz, R. Lancelot, O. F. Maminiaina, M. Jourdan, T. M. C. Rakotondramaro, S. N. Rakotonjanahary, R. S. de Almeida, Rakotondravao, B. Durand and V. Chevalier, 2014: Description and analysis of the poultry trading network in the Lake Alaotra region, Madagascar: Implications for the surveillance and control of Newcastle disease. *Acta Trop*, **135**, 10-18.
- Rasamoelina-Andriamanivo, H., V. Porphyre and R. Jambou, 2013: Control of cysticercosis in Madagascar: beware of the pitfalls. *Trends Parasitol*, **29**, 538-547
- Ravaomanana, J., F. Jori, L. Vial, R. Pérez-Sánchez, E. Blanco, V. Michaud and F. Roger, 2011: Assessment of interactions between African swine fever virus, bushpigs (*Potamochoerus larvatus*), *Ornithodoros* ticks and domestic pigs in north-western Madagascar. *Transbound Emerg Dis.*, **58**, 247-254.
- Ribot, J. J. and P. Coulanges, 1988: Les zoonoses malgaches. *Revue Elev. Méd. vét. Pays trop.*, **41**, 9-22.

- Rich, K. M. and B. D. Perry, 2011: The economic and poverty impacts of animal diseases in developing countries: New roles, new demands for economics and epidemiology. *Prev Vet Med*, **101**, 133-147.
- Riley, T. and A. White Jr, 2003: Management of neurocysticercosis. *CNS drugs*, **17**, 577-591.
- Roberts, M. G., 1994: Modelling of parasitic populations: cestodes. *Vet. Parasitol.*, **54**, 145-160.
- Robertson, L. J., J. W. B. van der Giessen, M. B. Batz, M. Kojima and S. Cahill, 2013: Have foodborne parasites finally become a global concern? *Trends Parasitol*, **29**, 101-103.
- Rocha, S. M., L. A. Suzuki, A. D. da SILVA, G. C. Arruda and C. L. Rossi, 2002: A rapid latex agglutination test for the detection of anti-cysticercus antibodies in cerebrospinal fluid (CSF). *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*, **44**, 57-58.
- Roche, B., J.-F. Guegan and F. Bousquet, 2008: Multi-agent systems in epidemiology: a first step for computational biology in the study of vector-borne disease transmission. *BMC Bioinformatics*, **9**, 435.
- Roger, F., C. Cruci re, N. Randriamahefa, H. Zeller and G. Uilenber, African swine fever in Madagascar: Epidemiological assessment of the recent epizootic. in, Colovado, 2000, p. 3p-3p.
- Román, G., J. Sotelo, O. H. Del Brutto, A. Flisser, M. Dumas, N. Wadia, D. Botero, M. Cruz, H. Garcia, P. R. de Bittencourt, L. Trelles, C. Arriagada, P. Lorenzana, T. E. Nash and A. Spina-Fran a, 2000: A proposal to declare neurocysticercosis an international reportable disease. *Bull WHO*, **78**, 399-406.
- Rottbeck, R., J. F. Nshimiyimana, P. Tugirimana, U. E. D ll, J. Sattler, J.-C. Hategekimana, J. Hitayezu, I. Bruckmaier, M. Borchert, J. B. Gahutu, S. Dieckmann, G. Harms, F. P. Mockenhaupt and R. Ignatius, 2013: High Prevalence of Cysticercosis in People with Epilepsy in Southern Rwanda. *PLoS Negl Trop Dis*, **7**, e2558.
- Rouchier, J., F. Bousquet, M. Requier-Desjardins and M. Antona, 2001: A multi-agent model for describing transhumance in North Cameroon: Comparison of different rationality to develop a routine. *Journal of Economic Dynamics and Control*, **25**, 527-559.
- Rousset, D., T. Randriamparany, C. Y. Maharavo Rahantamalala, N. Randriamahefa, H. Zeller, M. Rakoto-Andrianarivelo and F. Roger, 2001: Emergence of African swine fever in Madagascar. %W Introduction de la peste porcine africaine   Madagascar, histoire et le ons d'une  mergence. *Archives de l'Institut Pasteur de Madagascar*, **67**, 31-33.
- Rushton, J., 2011: A Value Chain Approach to Animal Disease Risk Management *Animal Production and Health Series*. Food and Agriculture Organisation.
- Sáenz, B., M. Ru z-García, E. Jiménez, J. Hernández-Aguilar, R. Suastegui, C. Larralde, E. Sciutto and A. Fleury, 2006: Neurocysticercosis: Clinical, Radiologic, and Inflammatory Differences Between Children and Adults. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, **25**, 801-803.
- Sahu, P., S. Parija, D. Kumar, S. Jayachandran and S. Narayan, 2014: Comparative profile of circulating antigenic peptides in CSF, serum & urine from patients with neurocysticercosis diagnosed by immunoblotting. *Parasite Immunol.*, **36**, 509-521.
- Sahu, P. S., S. C. Parija and P. K. Sahu, 2008: Tear IgA-ELISA: a novel and sensitive method for diagnosis of ophthalmic cysticercosis. *Acta Trop*, **106**, 168-174.
- Salazar-Anton, F. and J. Lindh, 2011: Taenia solium: a two-dimensional Western blotting method combined with the use of an EST-library for the identification of immunogenic proteins recognized by sera from neurocysticercosis patients. *Experimental parasitology*, **128**, 371-376.
- Saltelli, A., K. Chan and E. M. Scott, 2000: *Sensitivity analysis*. Wiley New York.
- Saqalli, M., C. L. Bielders, B. Gerard and P. Defourny, 2010: Simulating Rural Environmentally and Socio-Economically Constrained Multi-Activity and Multi-Decision Societies in a Low-Data Context: A Challenge Through Empirical Agent-Based Modeling. *Journal of Artificial Societies and Social Simulation*, **13**, 1.

- Saran, R. K., V. Rattan, A. Rajwanshi, R. Nijkawan and S. K. Gupta, 1998: Cysticercosis of the oral cavity: report of five cases and a review of literature. *International Journal of Paediatric Dentistry*, **8**, 273-278.
- Sarti, E. and V. Rajshekhar, 2003: Measures for the prevention and control of *Taenia solium* taeniosis and cysticercosis. *Acta Trop*, **87**, 137-143.
- Sarti, E., P. M. Schantz, A. Plancarte, M. Wilson, I. O. Gutierrez, J. Aguilera, J. Roberts and A. Flisser, 1994: Epidemiological investigation of *Taenia solium* taeniasis and cysticercosis in a rural village of Michoacan State, Mexico. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*, **88**, 49-52.
- Sarti, E., P. M. Schantz, A. Plancarte, M. Wilson, I. O. Gutierrez, A. S. Lopez, J. Roberts and A. Flisser, 1992: Prevalence and risk factors for *Taenia solium* taeniasis and cysticercosis in humans and pigs in a village in Morelos, Mexico. *Am J Trop Med Hyg*, **46**, 677-685.
- Sato, M. O., H. Yamasaki, Y. Sako, M. Nakao, K. Nakaya, A. Plancarte, A. A. Kassuku, P. Dorny, S. Geerts, W. Benitez-Ortiz, Y. Hashiguchi and A. Ito, 2003: Evaluation of tongue inspection and serology for diagnosis of *Taenia solium* cysticercosis in swine: usefulness of ELISA using purified glycoproteins and recombinant antigen. *Vet. Parasitol.*, **111**, 309-322.
- Scheel, C. M., A. Khan, K. Hancock, H. H. Garcia, A. E. Gonzalez, R. H. Gilman, V. C. Tsang and C. W. G. i. Peru, 2005: Serodiagnosis of neurocysticercosis using synthetic 8-kD proteins: comparison of assay formats. *Am J Trop Med Hyg*, **73**, 771-776.
- Schmidt, V., C. Sikasunge, E. Odongo-Aginya, C. Simukoko, G. Mwanjali, S. Alarakol, E. Ovuga, W. Matuja, C. Kihamia and T. Löscher, 2015: *Taenia solium* metacestode preparation in rural areas of sub-Saharan Africa: a source for diagnosis and research on cysticercosis. *African health sciences*, **15**, 58-67.
- Schulz, T. and E. M. Randrianarivo, 1998: Filières et marchés du porc d'Antananarivo: Pratiques sociales et économiques des bouchers et autres collecteurs de la capitale. Maison du Petit Elevage, Antananarivo.
- Sciutto, E., G. Fragoso, A. Fleury, J. P. Laclette, J. Sotelo, A. Aluja, L. Vargas and C. Larralde, 2000a: *Taenia solium* disease in humans and pigs: an ancient parasitosis disease rooted in developing countries and emerging as a major health problem of global dimensions. *Microbes Infect*, **2**, 1875-1890.
- Sciutto, E., G. Fragoso, A. Fleury, J. P. Laclette, J. Sotelo, A. Aluja, L. Vargas and C. Larralde, 2000b: *Taenia solium* disease in humans and pigs: an ancient parasitosis disease rooted in developing countries and emerging as a major health problem of global dimensions. *Microbes and Infection*, **2**, 1875-1890.
- Sciutto, E., G. Fragoso, M. Hernández, G. Rosas, J. Martínez, A. Fleury, J. Cervantes, A. Aluja and C. Larralde, 2013: Development of the S3Pvac vaccine against porcine *Taenia solium* cysticercosis: a historical review. *Journal of Parasitology*, **99**, 686-692.
- Sciutto, E., G. Fragoso and C. Larralde, 2011: *Taenia crassiceps* as a model for *Taenia solium* and the S3Pvac vaccine. *Parasite Immunol.*, **33**, 79-80.
- Sciutto, E., J. J. Martínez, M. Huerta, R. Avila, G. Fragoso, N. Villalobos, A. de Aluja and C. Larralde, 2003: Familial clustering of *Taenia solium* cysticercosis in the rural pigs of Mexico: hints of genetic determinants in innate and acquired resistance to infection. *Vet. Parasitol.*, **116**, 223-229.
- Scott, P. C., V. Godard and C. Benabderrahmane, 2011: Modeling risk areas for *Echinococcus multilocularis* egg survival in an urban park in France. *Anais XV Simpósio Brasileiro de Sensoriamento Remoto*, 5989-5996.
- Sharma, M., N. Beke, S. Khurana, H. Bhatti, R. Sehgal and N. Malla, 2015: An ocular cysticercosis case: Caused by Asian genotype of *Taenia solium*.
- Short, J., D. Heiner, R. Hsiao and F. Andersen, 1990: Immunoglobulin E and G4 antibodies in cysticercosis. *Journal of clinical microbiology*, **28**, 1635-1639.

- Sikasunge, C. S., M. V. Johansen, A. L. Willingham Iii, P. S. Leifsson and I. K. Phiri, 2008: *Taenia solium* porcine cysticercosis: Viability of cysticerci and persistency of antibodies and cysticercal antigens after treatment with oxfendazole. *Vet. Parasitol.*, **158**, 57-66.
- Sikasunge, C. S., I. K. Phiri, A. M. Phiri, P. Dorny, S. Siziya and A. L. Willingham Iii, 2007: Risk factors associated with porcine cysticercosis in selected districts of Eastern and Southern provinces of Zambia. *Vet. Parasitol.*, **143**, 59-66.
- Simac, C., P. Michel, A. Andriantsimahavandy, P. Esterre and A. Michault, 1995: Use of enzyme-linked immunosorbent assay and enzyme-linked immunoelectrotransfer blot for the diagnosis and monitoring of neurocysticercosis. *Parasitol Res*, **81**, 132-136.
- Singh, A. K., S. K. Singh, K. N. Prasad, A. Singh, A. Bajpai, M. Rahman, R. P. Rai, R. K. Gupta, M. Tripathi and N. Husain, 2013: Evaluation of ELISA, neck muscle, tongue and eyelid examinations for the diagnosis of swine cysticercosis in a highly endemic area of north India. *Experimental Parasitology*, **134**, 313-317.
- Singh, G. and J. Sander, 2004: Anticysticercal treatment and seizures in neurocysticercosis. *The Lancet Neurology*, **3**, 207-208.
- Smith, G., 1997: The economics of parasite control: obstacles to creating reliable models *Vet. Parasitol.*, **72** 437-449.
- Šoba, B., B. Beovic, Z. Luznik, M. Skvarc and J. Logar, 2014: Evidence of human neurocysticercosis in Slovenia. *Parasitology*, **141**, 547-553.
- Sotelo, J., O. Del Brutto, P. Penagos, F. Escobedo, B. Torres, J. Rodriguez-Carbajal and F. Rubio-Donnadieu, 1990: Comparison of therapeutic regimen of anticysticercal drugs for parenchymal brain cysticercosis. *Journal of neurology*, **237**, 69-72.
- Sotelo, J., F. Escobedo and P. Penagos, 1988: Albendazole vs praziquantel for therapy for neurocysticercosis: a controlled trial. *Archives of neurology*, **45**, 532.
- Stafford, G. I., M. E. Pedersen, J. van Staden and A. K. Jäger, 2008: Review on plants with CNS-effects used in traditional South African medicine against mental diseases. *Journal of Ethnopharmacology*, **119**, 513-537.
- Storey, G. W., 1987: Survival of tapeworm eggs, free and in proglottids, during simulated sewage treatment processes. *Water Res*, **21**, 199-203.
- Storey, G. W. and R. A. Phillips, 1985: The survival of parasite eggs throughout the soil profile. *Parasitology*, **91**, 585-590.
- Tahina, V., 2015: Séroprévalence et facteurs de risque de la cysticercose porcine à Moramanga [Thèse]. Médecine Vétérinaire : Antananarivo ; 2015. 60 p.
- Takayanagui, O. M. and N. S. Odashima, 2006: Clinical aspects of neurocysticercosis. *Parasitol Int*, **55**, Supplement, S111-S115.
- Tejado, L. d. A., K. T. Pozo, C. B. Palomino and J. L. de Dios de Vega, 2012: Psychiatric manifestations of neurocysticercosis in paediatric patients. *BMJ Case Reports*, **2012**.
- Thomas, L., W. de Glanville, E. Cook and E. Fèvre, 2013: The spatial ecology of free-ranging domestic pigs (*Sus scrofa*) in western Kenya. *BMC Vet Res*, **9**, 46.
- Thomas, L. F., W. A. de Glanville, E. A. J. Cook, B. M. D. C. Bronsvort, I. Handel, C. N. Wamae, S. Kariuki and E. M. Fèvre, 2017: Modelling the risk of *Taenia solium* exposure from pork produced in western Kenya. *PLoS Negl Trop Dis*, **11**, e0005371.
- Thompson, R. C. A. and J. V. Conlan, 2011: Emerging issues and parasite zoonoses in the SE Asian and Australasian region. *Vet. Parasitol.*, **181**, 69-73.
- Thussu, A., A. Chattopadhyay, I. Sawhney and N. Khandelwal, 2008: Albendazole therapy for single small enhancing CT lesions (SSECTL) in the brain in epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **79**, 272-275.
- Thys, S., K. E. Mwape, P. Lefèvre, P. Dorny, T. Marcotty, A. M. Phiri, I. K. Phiri and S. Gabriël, 2015: Why latrines are not used: communities' perceptions and practices regarding latrines in a *Taenia solium* endemic rural area in Eastern Zambia. *PLoS Negl Trop Dis*, **9**, e0003570.



- Thys, S., K. E. Mwape, P. Lefèvre, P. Dorny, A. M. Phiri, T. Marcotty, I. K. Phiri and S. Gabriël, 2016: Why pigs are free-roaming: Communities' perceptions, knowledge and practices regarding pig management and taeniosis/cysticercosis in a *Taenia solium* endemic rural area in Eastern Zambia. *Vet. Parasitol.*, **225**, 33-42.
- Torgerson, P. R. and C. N. L. Macpherson, 2011: The socioeconomic burden of parasitic zoonoses: Global trends. *Vet. Parasitol.*, **182**, 79-95.
- Tran, A., C. Trevennec, J. Lutwama, J. Sserugga, M. Gély, C. Pittiglio, J. Pinto and V. Chevalier, 2016: Development and Assessment of a Geographic Knowledge-Based Model for Mapping Suitable Areas for Rift Valley Fever Transmission in Eastern Africa. *PLoS Negl Trop Dis*, **10**, e0004999.
- Triulzi, G. and A. Pyka, 2011: LEARNING-BY-MODELING: INSIGHTS FROM AN AGENT-BASED MODEL OF UNIVERSITY-INDUSTRY RELATIONSHIPS. *Cybernetics and Systems*, **42**, 484-501.
- Tsang, V. C. W., J. A. Brand and A. E. Boyer, 1989: An Enzyme-Linked Immunoelctrotransfer Blot Assay and Glycoprotein Antigens for Diagnosing Human Cysticercosis (*Taenia solium*). *Journal of Infectious Diseases*, **159**, 50-59.
- Tsang, V. C. W., J. A. Pilcher, W. Zhou, A. E. Boyer, E. I. P. Kamango-Sollo, M. L. Rhoads, K. D. Murrell, P. M. Schantz and R. H. Gilman, 1991: Efficacy of the immunoblot assay for cysticercosis in pigs and modulated expression of distinct IgM/ IgG activities to *Taenia solium* antigens in experimental infections. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, **29**, 69-78.
- Uga, S., N. Hoa, S. Noda, K. Moji, L. Cong, Y. Aoki, S. Rai and Y. Fujimaki, 2009 Parasite egg contamination of vegetables from a suburban market in Hanoi, Vietnam. *Nepal Med Coll J.*, **11**, 75-78.
- Valeeva, N. I., M. A. P. M. van Asseldonk and G. B. C. Backus, 2011: Perceived risk and strategy efficacy as motivators of risk management strategy adoption to prevent animal diseases in pig farming. *Prev Vet Med*, **102**, 284-295.
- van Milgen, J., A. Valancogne, S. Dubois, J.-Y. Dourmad, B. Sève and J. Noblet, 2008: InraPorc: A model and decision support tool for the nutrition of growing pigs. *Animal Feed Science and Technology*, **143**, 387-405.
- Vazquez, M. L., H. Jung and J. Sotelo, 1987: Plasma levels of praziquantel decrease when dexamethasone is given simultaneously. *Neurology*, **37**, 1561-1561.
- Vololompanahy, S. M., 2017: Cysticercose porcine dans les zones péri-urbaines d'Antananarivo : séroprévalences et facteurs de risque. *Faculté de médecine*. Université d'Antananarivo.
- Wallin, M. T. and J. F. Kurtzke, 2004: Neurocysticercosis in the United States: review of an important emerging infection. *Neurology*, **63**, 1559-1564.
- Wang, J., K. Gwebu, M. Shanker and M. D. Troutt, 2009: An application of agent-based simulation to knowledge sharing. *Decision Support Systems*, **46**, 532-541.
- White, J. A., 2000: Neurocysticercosis: updates on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and management. *Annu Rev Med*, **51**, 187-206.
- Widdowson, M. A., A. J. C. Cook, J. J. Williams, F. Argaes, I. Rodriguez, J. L. Dominguez and R. Rodriguez, 2000: Investigation of risk factors for porcine *Taenia solium* cysticercosis: a multiple regression analysis of a cross-sectional study in the Yucatan Peninsula, Mexico. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*, **94**, 620-624.
- Winkler, A. S., 2013: *Epilepsy and neurocysticercosis in sub-Saharan Africa*. INTECH Open Access Publisher.
- Winkler, A. S., A. L. Willingham, C. S. Sikasunge and E. Schmutzhard, 2009: Epilepsy and neurocysticercosis in sub-Saharan Africa. *Wiener Klinische Wochenschrift*, **121**, 3-12.
- Winskill, P., W. E. Harrison, M. D. French, M. A. Dixon, B. Abela-Ridder and M.-G. Basáñez, 2017: Assessing the impact of intervention strategies against *Taenia solium* cysticercosis using the EPICYST transmission model. *Parasit Vectors*, **10**, 73.

- Yanagida, T., J.-F. Carod, Y. Sako, M. Nakao, E. P. Hoberg and A. Ito, 2014: Genetics of the Pig Tapeworm in Madagascar Reveal a History of Human Dispersal and Colonization. *PLoS One*, **9**, e109002.
- Yera, H., D. Dupont, S. Houze, M. B. M'rad, F. Pilleux, A. Sulahian, C. Gatey, F. G. Andrieu and J. Dupouy-Camet, 2011: Confirmation and follow-up of neurocysticercosis by real-time PCR in cerebrospinal fluid of patients living in France. *Journal of clinical microbiology*, JCM. 05839-05811.
- Zammarchi, L., M. Strohmeyer, F. Bartalesi, E. Bruno, J. Muñoz, D. Buonfrate, A. Nicoletti, H. H. García, E. Pozio, A. Bartoloni and C. P. S. G. The, 2013: Epidemiology and management of cysticercosis and *Taenia solium* taeniasis in Europe, systematic review 1990–2011. *PLoS One*, **8**, e69537.
- Zoli, A., O. Shey-Njila, E. Assana, J.-P. Nguekam, P. Dorny, J. Brandt and S. Geerts, 2003: Regional status, epidemiology and impact of *Taenia solium* cysticercosis in Western and Central Africa. *Acta Trop*, **87**, 35-42.

# ANNEXES



## Annexe 1. Liste des publications

### Articles scientifiques

2018

1. Porphyre V., Ly A., Cardinale E., 2016. A multi-agent model to simulate the epidemiology of cysticercosis along the pork meat value chain in Madagascar. (submitted)
2. Mihajamanana Rakotoarinoro, Diana Edith Andria-Mananjara, Modestine Raliniaina, Vincent Porphyre, Harentsoaniaina Rasamoelina-Andriamanivo, 2017. Les facteurs de risque en élevage associés à la cysticercose porcine à Madagascar. *Revue d'Elevage et de Médecine Vétérinaire Tropicale*. (in review)
3. Cesaro J.-D., Porphyre V. 2017. Comment l'industrialisation des systèmes d'élevage porcin redéfinit l'intégration agriculture-élevage face à au Vietnam? *Revue d'Elevage et de Médecine Vétérinaire Tropicale*. (in press).
4. Nivohanitra Perle Razafindraibe, Vincent Porphyre, Mbolatiana Anjarasoa Razandrinapela, Ny Aina Inambinitsoa Randrianarison, Harentsoaniaina Rasamoelina-Andriamanivo 2017. Enquête transversale en élevages porcins en 2014: Première détection du Parvovirus porcin à Madagascar. *Revue d'Elevage et de Médecine Vétérinaire Tropicale* (in review)

2017

5. François Roger, Philippe Solano, Jérémy Bouyer, Vincent Porphyre, David Berthier, Marisa Peyre, Pascal Bonnet 2017. Advocacy for identifying certain animal diseases as “neglected”. *PloS Neglected Tropical Diseases*. 11 (9): e0005843, doi: 10.1371/journal.pntd.0005843
6. Trimoulinaud, A., Beral, M., Henry, I., Atiana, L., Porphyre V., Tessier, C., Leclercq A., Cardinale, E., 2016. Contamination by *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp. and *Listeria* spp. of most popular chicken- and pork-sausages sold in Reunion Island. *International Journal of Food Microbiology*. Volume 250, 5 June 2017, Pages 68–74 <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2017.03.017>
7. Grâce Joffre, Marion Le Moal, Jérôme Minier, Olivier Grosse, Frédéric Descroix, Michel Roux-Cuvelier, Céline Peres, Jean-Paul Danflous, Camille Séraphin, Julie Gourlay, Vincent Porphyre 2017. Le ti piment de l'île Rodrigues (océan Indien) : contraintes et opportunités d'une valorisation par la qualité liée à l'origine. *Les Cahiers d'Outre-mer*. 69(273): 195-218 DOI: <https://doi.org/10.4000/com.7735>
8. Harimalala Andriambelo N., Rasoarinanahary M., Porphyre V., Hiol A., Remize F., Razanamparany L., 2017. Phytochemical Composition and Antioxidant Activity of Fermented *Moringa oleifera* Leaf Powder. *European Journal of Nutrition & Food Safety*, 7 (1): 77-83, doi: <https://doi.org/10.9734/EJNFS/2017/29627>

2016

9. V. Porphyre, M. Betson, Y. Mboussou, N.J. Zafindraibe, H. Rabezanahary, H. Andriamanivo, S. Costard, D. U. Pfeiffer, A. Michault 2015. *Taenia solium* porcine cysticercosis in Madagascar: comparison of immuno-diagnostic techniques and estimation of the prevalence in pork carcasses traded in Antananarivo city. *Veterinary Parasitology*; 219: 77-83 – doi: 10.1016/j.vetpar.2015.08.027

10. A. Rahantamalala, V.Porphyre, N. Rabenindrina, J. Razafimahefa, H. Rasamoelina-Andriamanivo, R.Jambou 2016. Cysticercose porcine, une maladie négligée. In : Recherche interdisciplinaire pour le développement durable et la biodiversité des espaces ruraux malgaches. Application à différentes thématiques de territoire. Duchaufour Hervé (ed.), Razafimbelo-Andriamifidy Tantely (ed.), Rakotoarisoa Jacqueline (ed.), Ramamonjisoa Bruno (ed.), Rakotondravao . SCAC, PARRUR. Antananarivo: MYE, 309-345. <http://www.coopuniv-frmg.org/index.php/2016/11/25/sortie-de-louvrage-recherche-interdisciplinaire-pour-le-developpement-durable-et-la-biodiversite-des-espaces-ruraux-malgaches/>

2015

11. Porphyre V., Rasamoelina-Andriamanivo H., Rakotoarimanana Andriatsilavina, Rasamoelina Enintsoa Ony, Benard C., Jambou R., Cardinale E. 2015. Parasites in the shadow: *Taenia solium* cysticercosis moves hidden in urban slaughterhouses of Antananarivo, Madagascar. Parasites & Vectors. 8:391 - doi: 10.1186/s13071-015-0975-2
12. Cardinale E., Abat C., Contamin B., Porphyre V., Rakotoharinome M., and Maeder M. 2013. Salmonella and Campylobacter contamination of ready-to-eat street-vended pork meat dishes in Antananarivo, Madagascar: a risk for the consumers? Foodborne Pathogens and Disease 12(3):197-202 – doi: 10.1089/fpd.2014.1864

2014

13. Michel Rakotoharinome, Damien Pognon, Tantely Randriamparany, Jimmy Chane Ming, Jean-Patrick Idoumbin, Eric Cardinale, Vincent Porphyre 2014. Prevalence of antimicrobial residues in pork meat in Madagascar. Tropical Animal Health and Production. 46(1):49-55 - doi: 10.1007/s11250-013-0445-9

2013

14. H. Rasamoelina-Andriamanivo, V. Porphyre, and R. Jambou 2013. Control of cysticercosis in Madagascar: beware of the pitfalls. Trends in Parasitology. 29(11): 538-547 – doi: 10.1016/j.pt.2013.09.002
15. Le Flohic G., Porphyre V., Barbazan P., Gonzalez J-P. 2013. Review of climate, landscape, and viral genetics as drivers of the Japanese encephalitis virus ecology. PLOS Neglected Tropical Diseases, 7(9):e2208 - doi: 10.1371/journal.pntd.0002208
16. Sarah Temmam, Lydia Besnard, Soa Fy Andriamandimby, Coralie Foray, Harentsoaniaina R. Andriamanivo, Jean Michel Héraud, Eric Cardinale, Koussay Dellagi, Nicole Pavio, Hervé Pascalis, Vincent Porphyre 2013. High prevalence of Hepatitis E virus in slaughterhouse workers and pigs from Madagascar and evidence of genotype 3 circulation. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 88(2): 329–338 - doi: 10.4269/ajtmh.2012.12-0615
17. Vincent Porphyre, Michel Rakotoharinome, Tantely Randriamparany, Damien Pognon, Bruno Le Bizec, & Stephanie Prevost 2013. Synthetic hormone residues detected in pork, Madagascar. Food Additives and Contaminants Part A. 30(12): 2108-2113 - doi : 10.1080/19440049.2013.848293

2012

18. Eric Cardinale, Hervé Pascalis, Sarah Temmam, Séverine Hervé, Aure Saulnier, Magali Turpin, Johny Hoarau, Stéphane Quéguiner, Stéphane Gorin, Nicolas Barbier, Coralie Foray, Matthieu

Roger, Vincent Porphyre, Paul André, Thierry Thomas, Xavier de Lamballerie, Koussay Dellagi, and Gaëlle Simon, 2012. Evidence of extensive and long term circulation of pandemic Influenza virus (H1N1) 2009 in pigs in Reunion Island (Indian Ocean). *Emerging Infectious Diseases*. 18(10):1665-8 (oct 2012) – doi: 10.3201/eid1810.120398

## **Mémoires de stages et thèses encadrées dans le cadre de la thèse**

Masson C. (encadreurs : Porphyre V., Rasamoelina H.), 2013. Comment s'organise la filière porcine autour d'Antananarivo et quelles sont les règles de gestion concernant la cysticercose porcine? *ISTOM*. 141p.

Andriamanana O.M. (encadreurs : Rasamoelina H., Porphyre V.), 2013. Elevage et facteurs de risque de la cysticercose porcine [Thèse]. *Médecine vétérinaire: Antananarivo*. 70 p.

Randrianarison I. (encadreurs : Rasamoelina H., Porphyre V.), 2015. La cysticercose dans les élevages porcins fermés d'Imerintsiatosika et d'Arivonimamo [Thèse]. *Médecine vétérinaire: Antananarivo*; 2016. 59p.

Raissa Binti (encadreurs : Tran A., Porphyre V.), 2016. Cartographie du risque d'exposition aux œufs de *Taenia solium* présents dans l'environnement à Madagascar. *Mémoire Master 2 RNET (Géomatique et Télédétection)*, Université de la Réunion. 36p.

Vololompanahy Sarah Marie (encadreurs : Rasamoelina H., Porphyre V.), 2017. Cysticercose porcine dans les zones péri-urbaines d'Antananarivo : séroprévalences et facteurs de risque [Thèse]. *Médecine vétérinaire: Antananarivo*; 2017. 84p + Annexes.

Rafalison H.A. (encadreurs : Rasamoelina H., Porphyre V.), 2018. Cysticercose porcine au niveau des marchés de porcs vivants des zones péri-urbaines d'Antananarivo [Thèse]. *Médecine vétérinaire: Antananarivo*; 2018. 81p + Annexes.

## **Rapports scientifiques et techniques**

Frédéric Pagès, Vincent Porphyre 2016. Etude rétrospective des cas de cysticercose chez l'homme à la Réunion. Agence nationale de santé publique. St Denis, le 01 juin 2016. Réf : DMI/JD/MA/011.2015.

## Annexe 2. Etude rétrospective des cas de cysticercose chez l'homme à la Réunion

Frédéric Pagès<sup>1</sup>, Vincent Porphyre<sup>2</sup> 2016.

Agence nationale de santé publique. St Denis, le 01 juin 2016

Référence : DMI/JD/MA/011.2015

(1) CIRE Océan Indien, ARS, St Denis, La Réunion ; (2) CIRAD, St Pierre, La Réunion.

La cysticercose est une parasitose cosmopolite due à la forme larvaire de *Taenia solium* (Taenia du porc). La contamination est alimentaire. Cette maladie s'observe dans toutes les régions où existe la téniaose à *T. solium*, en particulier Madagascar, l'Afrique sub-saharienne, l'Amérique latine, Haïti. La localisation la plus fréquente des larves cysticerques est cérébrale et peut provoquer une hypertension intracrânienne, un déficit neurologique ou des crises d'épilepsie. Il s'agit de la première cause d'épilepsie dans les pays en voie de développement. Des localisations oculaires, musculaires ou sous-cutanées sont possibles. Le traitement de la forme larvaire est médical (albendazole ou praziquantel) et/ou chirurgical. A la Réunion comme à l'île Maurice, la cysticercose est considérée comme éradiquée du fait des contrôles vétérinaires, de la diminution de l'élevage de porc par les particuliers et de l'augmentation de l'hygiène.

Plusieurs références décrivent néanmoins la situation épidémiologique de la cysticercose humaine à la Réunion jusque dans le milieu des années 90 (Mignard et al., 1986, Michault et al., 1990, Simac et al., 1995). La dernière étude de séroprévalence réalisée de 1990 à 1992 à la Réunion retrouvait une séroprévalence de 1.4% (Ic95% (0.7-2.1)) (Chamouillet et al., 1997). A Madagascar, la cysticercose est endémique et la séroprévalence chez l'homme varie de 10% sur les côtes à 20% dans l'intérieur du pays (Rasamoelina-Andriamanivo et al., 2013).

La Cire Océan indien a été sollicitée par le Cirad qui travaille sur la cysticercose porcine à Madagascar dans le cadre des actions du réseau QualiREG ([www.qualireg.org](http://www.qualireg.org)). L'objectif était de connaître l'importance sanitaire de la cysticercose actuellement à la Réunion.

### Matériels et méthode

La cysticercose ne faisant pas l'objet d'une surveillance spécifique en France ou à la Réunion, nous avons interrogé les bases hospitalières du centre hospitalier universitaire de la Réunion. En consultant les données agrégées de 2010 à 2015 des sites nord à St Denis et sud à St Pierre, nous avons constaté des hospitalisations régulières ces dernières années à la Réunion. Nous sommes alors retournés avec l'accord des responsables de service aux dossiers des patients hospitalisés de 2010 à 2015 et ayant eu un diagnostic de sortie principal ou associé un code correspondant à une cysticercose (B69.0, B69.1, B69.8 et B69.9). L'hypothèse sous-jacente était que les nouveaux cas de contamination vus à la Réunion étaient dus à un séjour à Madagascar plutôt qu'à des manifestations tardives chez des sujets infectés par le passé à la Réunion. Une grille de lecture des dossiers a été réalisée afin de recueillir les informations et de mieux décrire la population atteinte en termes de sexe, d'âge, de manifestations cliniques, de nationalité, de parcours de soin (évacuation sanitaire de



la sous-région) et rechercher si retrouvée l'origine de la contamination (notion de séjour à Madagascar notamment). Les médecins traitants des patients ont été contactés pour compléter les informations manquantes notamment la notion de vie ou de séjour hors de la Réunion, la date du diagnostic initial et la présence de cas survenus à la Réunion dans l'entourage familial et n'ayant pas fait l'objet d'une hospitalisation de 2010 à 2015.

## Résultats :

### *Description des cas*

Soixante-six dossiers ont été identifiés. Huit ont été exclus : six erreurs de codage et impossibilité de retrouver des éléments en faveur du diagnostic pour 2 patients. Au final, cinquante-huit dossiers de patients ayant été hospitalisés de 2010 à 2015 au CHU de la Réunion ont été retenus : antécédent de cysticercose, séquelles de cysticercose, diagnostic inaugural fortuit ou diagnostic inaugural devant manifestations cliniques. La cysticercose était le diagnostic principal pour 17 patients (29.3%) et un diagnostic associé pour 41 patients (70.7%). Parmi les 58 patients, 3 étaient entrés par évacuation sanitaire (EVASAN) en provenance de Madagascar. Durant la période d'étude, le nombre moyen de séjours hospitaliers par patient était de 1.7 (mode à 1). La répartition en fonction de l'année de premier séjour est donnée Figure 1. La majorité des cas a été vu pour la première fois de 2010 à 2012. Pour 38 patients (65.5%), la cysticercose était à l'origine d'au moins un des séjours hospitaliers de 2010 à 2015.

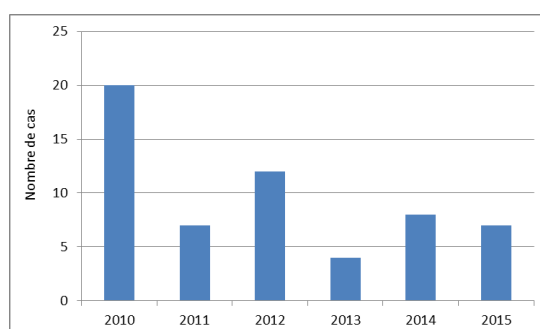


Figure 1 : Répartition par année de premier séjour des 58 patients ayant un diagnostic de sortie Cysticercose au CHU de la Réunion de 2010 à 2015.

Parmi les 58 dossiers, tous présentaient une cysticercose cérébrale (ou neurocysticercose) : 11 concernaient une cysticercose cérébrale connue non symptomatique, 19 concernaient une cysticercose cérébrale connue avec épilepsie séquellaire dont 3 récurrences, 5 concernaient des diagnostics inauguraux fortuits de cysticercose cérébrale non symptomatique et 23 concernaient des diagnostics inauguraux de cysticercose cérébrale symptomatique. Trois patients présentaient en sus une atteinte médullaire, un avait une atteinte oculaire et un une atteinte musculaire et cutanée. Au niveau des explorations biologiques et morphologiques, la réalisation d'une sérologie a été retrouvée dans seulement dix-sept dossiers qui correspondaient à des diagnostics inauguraux ou à des récurrences : 13 étaient négatives et 4 seulement étaient positives. Un scanner cérébral ou une IRM cérébrale ont été réalisées pour 49 patients : 31 présentaient des calcifications séquellaires isolées ou multiples et 18 présentaient des lésions kystiques d'allure active. Les 9 patients sans bilan morphologique étaient des patients connus avec ou sans traitement et pour lequel la cysticercose n'était pas le motif d'hospitalisation. Un EEG a été réalisé chez 27 patients tous diagnostics

inauguraux ou connue avec modification de symptomatologie et une anomalie a été retrouvée pour 15 patients. Dix-huit patients n'avaient reçu aucun traitement, deux avaient bénéficié par le passé d'une dérivation ventriculo-péritonéale, douze bénéficiaient d'un traitement anti comitial, onze bénéficiaient d'un traitement anti comitial et avaient eu au moins une cure de corticoïdes et de Zentel®, cinq bénéficiaient d'un traitement anti comitial et avaient eu au moins une cure de Zentel® et 3 avaient eu au moins une cure de Zentel® et de corticoïdes. Pour 7 patients, aucune donnée sur l'existence ou l'absence d'un traitement n'a été retrouvée. Un seul cas survenu à la Réunion et non hospitalisé a été retrouvé chez la fille d'une patiente malgache, âgée de 14 ans, née à Madagascar et ayant effectué plusieurs séjours à Madagascar durant son enfance. Certains médecins contactés ont rapporté avoir d'autres patients atteints de cysticercose dans leur patientèle suivis en ambulatoire en consultation spécialisée (public ou privé). Ces patients n'ont pas été pris en compte dans cette étude essentiellement hospitalière. Le sex-ratio était de 0.9 (27 hommes pour 31 femmes). L'âge moyen lors de la première hospitalisation dans la période d'enquête était de 51.4 ans (étendue de 11 à 87 ans) : 49.2 pour les hommes versus 53.2 pour les femmes (différence non significative, test de Kruskal-wallis). La répartition par tranche d'âges lors de l'enquête est donnée Figure 2. L'âge moyen lors du diagnostic était de 43.5 ans (étendue 8 à 87 ans) : 41 pour les hommes versus 45 pour les femmes (différence non significative, test de Kruskal-wallis). Les répartitions selon le lieu de naissance, le lieu de résidence lors de la première hospitalisation ainsi que par nationalité sont présentées au tableau 1.

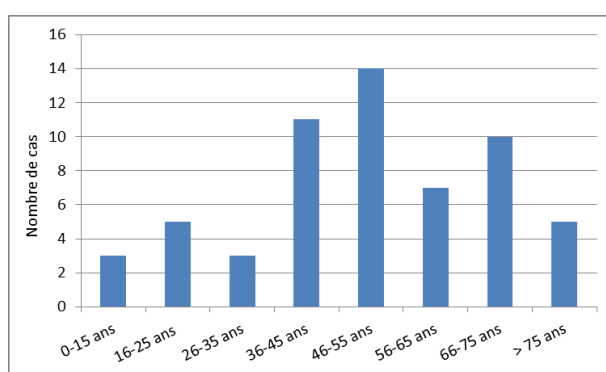


Figure 2 : Répartition par tranche d'âges des 58 patients ayant un diagnostic de sortie Cysticercose au CHU de la Réunion de 2010 à 2015.

Tableau 1 : Répartition selon le lieu de naissance, le lieu de résidence et la nationalité des 58 patients ayant un diagnostic de sortie cysticercose au CHU de la Réunion de 2010 à 2015.

	Lieu de Naissance	Lieu de résidence	Nationalité
Madagascar	10	3	9
Réunion	40	54	NA
Europe (France)	3 (2)	1	44
Inconnu	5	-	5

### *Lieu de contamination*

L'analyse des dossiers et l'entretien avec les médecins traitants (recueil d'informations auprès des patients ou de leur familles pour les patients décédés) ont permis de connaître formellement l'origine de la contamination pour 49 patients sur 58 : 15 patients se sont contaminés à Madagascar, 34 à la Réunion et l'origine reste inconnu pour 9 patients. Les patients pour lesquels le lieu de contamination n'a pu être déterminé sont tous nés à la Réunion avant 1975 (1936 à 1973) en période d'endémie de la cysticercose à la Réunion mais aucune information n'a pu être retrouvée permettant d'informer un séjour à Madagascar au cours de leur vie. Parmi les patients contaminés à Madagascar, 80% résident à la Réunion et 67% sont de nationalité malgache. Parmi les contaminations survenues à la Réunion, tous les patients sont nés à la Réunion et la majorité (97%) résident à la Réunion.

La comparaison des patients en fonction du lieu de la contamination ne montre pas de différence sur le nombre moyen de séjour hospitalier (1.6 pour une contamination à la Réunion contre 1.8 pour une contamination à Madagascar, test de Kruskal Wallis). Il y avait 53% d'hommes parmi les patients contaminés à Madagascar vs 32% parmi ceux contaminés à la Réunion (différence non significative, test du Khi<sup>2</sup>). Le codage en diagnostic principal de la cysticercose était deux fois plus fréquent chez les cas contaminés à Madagascar (53.3% vs 20.6 %,  $p=0.02$ , test de Fisher,  $RR= 2.6$  [1.1-5.8]). Il y avait 4 fois plus de contamination à Madagascar parmi les patients pris en charge sur le site nord du CHU à St Denis que sur le site sud à St Pierre (62.5% vs 15.1 %,  $p=0.007$ , test du Khi<sup>2</sup>,  $RR= 4.1$  [1.7-10.1]).

La majorité des cas vus pour la première fois en 2010 à 2012 sont des patients contaminés à la Réunion alors que la majorité des cas vus de 2013 à 2015 sont des cas contaminés à Madagascar (Figure 3). Pour les patients contaminés à Madagascar, la cysticercose était à l'origine d'au moins un des séjours hospitaliers de 2010 à 2015 pour 93% des patients contre 51 % des séjours des patients contaminés à la Réunion ( $p=0.003$ , test du Khi<sup>2</sup>,  $RR= 8.1$  [1.1-56.8]).

L'âge moyen lors de la première hospitalisation dans la période d'enquête était significativement plus jeune pour les patients contaminés à Madagascar : 30.6 ans versus 60.1 ans ( $p < 0.0001$ , test de Kruskal Wallis). Il en était de même pour l'âge du diagnostic inaugural : 27.7 ans versus 49.7 ans ( $p = 0.0007$ , test de Kruskal Wallis). La répartition par tranche d'âges lors de l'enquête est donnée figure 4 selon le lieu de contamination. La plupart des cas contaminés à la Réunion ont plus de 36 ans ce qui correspond à une naissance et une vie à la Réunion en période d'endémie de la cysticercose. Un seul cas était âgé de moins de 25 ans lors de l'enquête et présentait un seul antécédent de voyage à l'île.

Parmi les 49 dossiers tous présentaient une cysticercose cérébrale mais 80% des diagnostics étaient inauguraux pour les patients contaminés à Madagascar contre 35.3% pour les patients contaminés à la Réunion. ( $P=0.004$ , test du Khi<sup>2</sup>). Il y avait 4 fois plus de cas incidents (nouveaux cas) parmi les patients contaminés à Madagascar que parmi les patients contaminés à la Réunion ( $RR= 4.2$  [1.3 ; 12.9]).

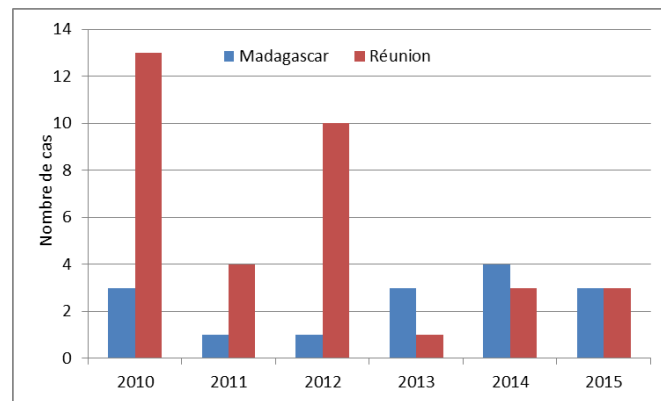


Figure 3 : Répartition selon le lieu de contamination et par année de premier séjour de 49 patients ayant un diagnostic de sortie cysticercose et un lieu de contamination, CHU de la Réunion de 2010 à 2015.

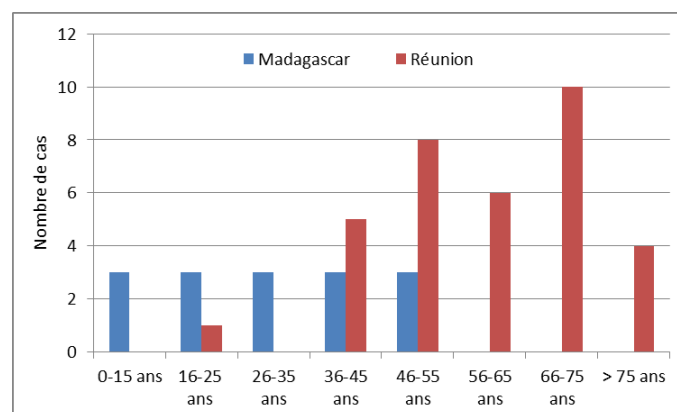


Figure 4 : Répartition par tranche d'âges et par lieu de contamination des 49 patients ayant un diagnostic de sortie « cysticercose » au CHU de la Réunion de 2010 à 2015 et un lieu de contamination connu.

### ***Mode de contamination***

Les données des dossiers médicaux n'ont pas permis de compléter la partie du questionnaire consacrée aux modes de contamination. Une enquête téléphonique a été réalisée auprès du médecin traitant de la patiente ayant présentée une cysticercose aiguë à l'âge de 22 ans (naissance en 1992) en 2014 sans notion de voyage en zone d'endémie. La patiente vit en milieu urbain et rapporte uniquement un voyage à l'île Maurice en 2014. Il n'y a pas de notion de consommation de viande porc hors circuit commercial ni d'élevage familial chez des proches familles ou amis à la Réunion.

### **Résultats :**

Des cas de cysticercose continuent à être diagnostiqués et suivis à la Réunion. Nous avons identifié 58 cas hospitalisés à la Réunion de 2010 à 2015 dont 28 diagnostics inauguraux. Les données hospitalières ne sont pas représentatives de l'ensemble des cas suivis à la Réunion (cas incidents ou cas prévalents) comme nous l'ont indiqué les médecins traitants contactés (cas prévalents non hospitalisés, au moins un cas incident avec bilan initial et suivi en ambulatoire). La population

contaminée à Madagascar est significativement plus jeune lors de l'enquête (Figure 2) que celle contaminée à la Réunion. La plupart des contaminations à la Réunion concernent des patients hospitalisés nés avant 1975 hormis le cas d'une patiente née en 1992. Le codage des dossiers en diagnostic principal ou associé est cohérent avec le motif de l'hospitalisation et notamment avec le caractère inaugural ou symptomatique de la cysticercose. La part des sujets contaminés à Madagascar est plus importante parmi les patients vus sur le site nord de St Denis que sur le site sud, ceci est en partie expliqué par la prise en charge des évacuations sanitaires en provenance de Madagascar sur ce site. Sur la période d'étude, les contaminations à Madagascar représentent 30% des cysticercoses vus à l'hôpital, 50% des diagnostics inauguraux. Mais si l'on considère uniquement les 3 dernières années (2013 à 2015), les contaminations à Madagascar représentent près de 60% des cysticercoses vues à l'hôpital et 70% des diagnostics inauguraux. Les contaminations réunionnaises sont des contaminations anciennes et sur les 3 dernières années le nombre de patients hospitalisés contaminés à la Réunion a nettement diminué. Sur les 3 dernières années, la majorité des nouveaux cas sont dus à une contamination à Madagascar plutôt qu'à des manifestations tardives chez des sujets infectés par le passé à la Réunion. Les contaminations à Madagascar hospitalisées à la Réunion concernent des évacuations sanitaires en provenance de Madagascar (20%) et des résidents réunionnais (80%) mais dont la majorité est d'origine malgache ou a vécu ou séjourné à Madagascar.

## Conclusions :

Sur les 3 dernières années, la majorité des nouveaux cas sont dus à une contamination à Madagascar plutôt qu'à des manifestations tardives chez des sujets infectés par le passé à la Réunion. Un séjour à Madagascar est la première cause des cas incidents de cysticercose à la Réunion. La contamination apparemment à la Réunion ou à Maurice d'une patiente de 22 ans ayant présenté ses premiers symptômes en 2014 pose la question d'un possible maintien à bas bruit d'une transmission à la Réunion ou à Maurice. Il semble nécessaire de signaler ce cas qui nécessite des investigations complémentaires aux services compétents de l'ARS (santé/environnement) et de la DAAF.

## Références

1. Chamouillet H, Bouteille B, Isautier H, Begue A, Lecadiou M. 1997. Séroprévalence de la cysticercose, téniasis et ladrerie porcine, à La Réunion en 1992. Vol. 57. Marseille, FRANCE: Institut de médecine tropicale du service de santé; des armées pp.
2. Michault A, Duval G, Bertil G, Folio G. 1990. Seroepidemiological study of cysticercosis on Reunion Island. Bulletin de la Société de pathologie exotique, 83(1), 82-92
3. Mignard C, Mignard D, Dandelot J, Polydor J, Laporte J, Bousquet C, Choucair Y, Michault A. 1986. Epidemiologic survey of the cysticercosis endemic on Réunion Island. Rev Neurol, 142(6-7), 635-7.
4. Rasamoelina-Andriamanivo H, Porphyre V, Jambou R. 2013. Control of cysticercosis in Madagascar: beware of the pitfalls. Trends in parasitology, 29(11), 538-547
5. Simac C, Michel P, Andriantsimahavandy A, Esterre P, Michault A. 1995. Use of enzyme-linked immunosorbent assay and enzyme-linked immunoelectrotransfer blot for the diagnosis and monitoring of neurocysticercosis. Parasitology Research, 81(2), 132-136.

### Annexe 3. Mapping areas contaminated by *Taenia solium* eggs: a spatial multi-criteria evaluation approach in Madagascar

Raïssa Binti Issa Miradji<sup>1,2</sup>, Vincent PORPHYRE<sup>1\*9</sup>, Diana Edith ANDRIA-MANANJARA<sup>3</sup>,  
Fanjasoa RAKOTOMANANA<sup>4</sup>, Ramarson Herintsitohaina RAZAKAMANARIVO<sup>5</sup>,  
Nandrianina RAMIFEHIARIVO<sup>5</sup>, Michel RABENARIVO<sup>5</sup>, Jean TRAP<sup>6</sup>, Sophie MOLIA<sup>1,3,4</sup>,  
Hélène GUIIS<sup>1,3,4</sup>, Annelise TRAN<sup>1</sup>

(1) Cirad (France); (2) Université de la Réunion (France); (3) FOFIFA, Animal Production and Health Research Department, Ministry of Agriculture, Antananarivo, Madagascar; (4) Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar ; (5) LRI, Laboratoire des RadioIsotopes- Soil and Climate Change Unit, University of Antananarivo, Madagascar, (6) IRD, UMR Eco&Sols, Antananarivo, Madagascar

In: 1st Working group & Management Committee meeting 2016 - COST Action TD1302  
CYSTINET, Paris, France, 2-3 June 2016

*Taenia solium* cysticercosis/taeniasis is endemic in Madagascar and constitutes a heavy burden for human and pig [1]. Risk mapping contributes to disease surveillance and control systems, but is a very challenging task in the absence of large epidemiological datasets [2]. We used Spatial Multicriteria Evaluation (MCE) to produce risk maps for porcine cysticercosis and taeniasis. This method transforms and combines geographical data and value judgments to obtain appropriate and useful information for decision making [3].

Six expert-based maps were created to display at-risk areas regarding the various steps of the *T. solium* cycle, i.e. (1) potential excretion of *T. solium* eggs in environment, (2) dissemination of eggs in environment, (3) potential eggs' survival in environment, (4) potential transmission to pigs, (5) human contamination by ingestion of pork with *T. solium* cysts, and (6) human contamination by ingestion of food or water contaminated by *T. solium* eggs or by lack of hygiene. Risk factors were identified from expert-knowledge and bibliographic review. As a preliminary assessment, a common set of 25 risk factors was selected, and the corresponding geographic data collected from different data sources and institutions. They were related to soils and climate, land use, human and animal population and health, socio-economy and education. All data were integrated into a Geographic Information System (QGIS freeware, QGIS 9.12.0-Lyon, <http://qgis.org/>), and processed into standardized risk factor layers using spatial analysis tools. Weighted Linear Combination (WLC) was used to combine the standardized risk factor layers. Resulting maps were compared to surveillance data, i.e. contaminated carcasses reported in Antananarivo slaughterhouses, 2013-2014 [4] to assess the consistency of risk maps at regional level.

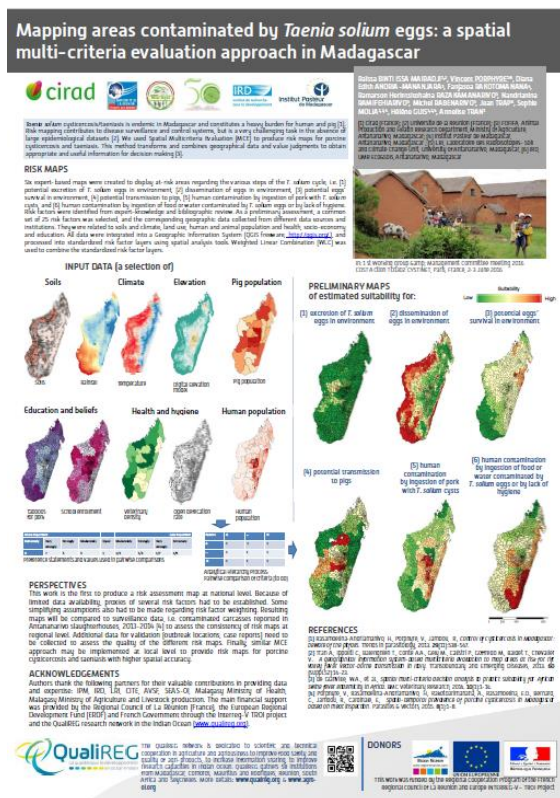
This work is the first to produce a risk assessment map at national level. Because of limited data availability, proxies of several risk factors had to be established. Some simplifying assumptions also

---

<sup>9</sup> Corresponding author

had to be made regarding risk factor weighting. Additional data for validation (outbreak locations, case reports) need to be collected to assess the quality of the different risk maps. Finally, similar MCE approach may be implemented at local level to provide risk maps for porcine cysticercosis and taeniasis with higher spatial accuracy.

**Keywords:** *Taenia solium*; Madagascar; parasite; environment; risk mapping



## References

1. Rasamoelina-Andriamanivo, H., Porphyre, V., Jambou, R., *Control of cysticercosis in Madagascar: beware of the pitfalls*. Trends in parasitology, 2013. **29**(11):538-547.
2. Tran A., Ippoliti C., Balenghien T., Conte A.A., Gély M., Calistri P., Goffredo M., Baldet T., Chevalier V.. A geographical information system-based multicriteria evaluation to map areas at risk for rift valley fever vector-borne transmission in Italy. Transboundary and Emerging Diseases, 2013. **60** (suppl.S2):14-23.
3. de Glanville, W.A., et al., Spatial multi-criteria decision analysis to predict suitability for African swine fever endemicity in Africa. BMC Veterinary Research, 2014. **10**(1):1-14.
4. Porphyre, V., Rasamoelina-Andriamanivo, H., Rakotoarimanana, A., Rasamoelina, E.O., Bernard, C., Jambou, R., Cardinale, E., *Spatio-temporal prevalence of porcine cysticercosis in Madagascar based on meat inspection*. Parasites & Vectors, 2015. **8**(1):1-8.

## Liste des abréviations

Abréviation	Signification
<b>CAP</b>	Méthode d'enquête sur les « Connaissances, Aptitudes et Pratiques » d'une population cible
<b>CDC</b>	Réseau américain des Centres de Contrôle et de Prévention des maladies (en anglais : Centers for Disease Control and Prevention)
<b>DALY</b>	Années de vie corrigées de l'incapacité (en anglais : Disability Adjusted Life Year)
<b>ELISA</b>	Technique de dosage d'immunoabsorption par enzyme liée (en anglais Enzyme-Linked Immuno Assay)
<b>LAMP</b>	Méthode diagnostique par amplification d'ADN par boucle isotherme facilitée (en anglais : Loop-mediated isothermal amplification)
<b>LCR</b>	Liquide céphalorachidien
<b>NCC</b>	Neurocysticercose
<b>OAT</b>	Méthode d'analyse de sensibilité où les paramètres d'entrée sont testés les uns après les autres, les autres facteurs étant fixes à une valeur nominale (en anglais: One-At-a-Time analysis)
<b>ODD</b>	Méthode de description formalisée des modèles dans le domaine de la modélisation de systèmes multi-agents (en anglais : Overview, Design concepts, Details)
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>MCDA</b>	Méthode d'évaluation multicritère spatialisée et d'aide à la décision (en anglais : Multi Criteria Decision Analysis)
<b>MCE</b>	Méthode d'évaluation multicritère spatialisée (en anglais : Multi-Criteria Evaluation)
<b>PCR</b>	Amplification en chaîne par polymérase (en anglais : polymerase chain reaction)
<b>PPA</b>	Peste porcine africaine
<b>RFLP</b>	Technique de polymorphisme de longueur des fragments de restriction (en anglais : Restriction Fragment Length polymorphism)
<b>SNA</b>	Analyse des réseaux sociaux (en anglais : Social Network Analysis)
<b>SMA</b>	Simulation multi-agents
<b>WB</b>	Test Western Blot ou immunoblot : méthode de biologie moléculaire qui permet la détection de protéines spécifiques sur une membrane.





**Comment concilier le développement des systèmes d'élevage porcin et l'amélioration de la qualité des produits animaux :** Modélisation multi-agents appliquée au secteur de l'élevage porcin à Madagascar pour la conception et l'évaluation de scénarii de lutte contre la cysticercose

**Résumé** - La cysticercose, parasitose tropicale négligée due à *Taenia solium* et dont le cycle concerne l'Homme et le porc, est responsable de 50 000 décès chaque année, principalement dans les pays du Sud. Notre travail de thèse a tenté d'explorer la situation épidémiologique de cette maladie dans la population porcine de Madagascar et de comprendre les déterminants expliquant sa prévalence dans le contexte épidémiologique et économique du pays. Dans un premier temps, nos enquêtes de prévalence en abattoir ont permis d'estimer une prévalence apparente de 4.6% [4.2-5.0%] au niveau national et une prévalence corrigée de 21.03% [19.18-22.87%] en tenant en compte de la sensibilité de la méthode (inspection vétérinaire par observation macroscopique). Dans un second temps nous avons modélisé le lien environnement-animal-homme dans le contexte des Hautes-Terres de Madagascar où l'élevage porcin est semi-intensifié mais où la cysticercose porcine reste endémique. Notre modèle multi-agents, développé sous Cormas, nous a permis de modéliser les comportements simplifiés des acteurs humains et animaux ainsi que les processus sanitaires et environnementaux. Une analyse de sensibilité multivariée nous a aidé à mieux comprendre les réactions du modèle vis-à-vis des paramètres d'entrée employés. Il s'est révélé sensible principalement à des paramètres décrivant (i) l'exposition des animaux à des aliments contaminés par des œufs de *T. solium*, notamment par la distribution d'aliments non contrôlés par l'éleveur et l'accès à un environnement contaminé, et (ii) la capacité infectante des œufs de *T. solium*, leur excrétion et leur survie dans l'environnement. Cette démarche exploratoire nous a permis ainsi d'identifier les paramètres d'importance mettant en lumière les besoins de recherche à mener pour renforcer la vraisemblance des résultats du modèle et nous aider à tester l'impact des scénarios de lutte contre la cysticercose dans des bassins de production porcine représentatifs de la réalité du pays.

**Mots-clés :** *Système multi-agent, Epidémiologie, Madagascar, Cysticercose, Sécurité sanitaire*

**How to consider the development of pig farming systems and the improvement of the quality of animal products:** Agent-based modeling applied to the pork farming sector in Madagascar to design and evaluate possible control scenarios against cysticercosis

**Summary** - Porcine cysticercosis, a neglected tropical parasitic disease due to *Taenia solium*, with a cycle involving humans and pigs, is responsible for 50,000 deaths each year, mainly in the developing countries. Our PhD work has tried to explore the epidemiological situation of this disease in the swine population of Madagascar and to understand the determinants explaining its prevalence in the epidemiological and economic context of the country. As a first step, abattoir surveys estimated an apparent prevalence of 4.6% [4.2-5.0%] at the national level and a corrected prevalence of 21.03% [19.18-22.87%] taking into account the sensitivity of the method (veterinary inspection by macroscopic observation). In a second step, we modeled the environment-animal-human link in the context of Malagasy highlands where pig farming is semi-intensified but porcine cysticercosis remains endemic. Our multi-agent model, developed under Cormas, allowed us to model the simplified behaviors of human and animal actors as well as health and environmental processes. A multivariate sensitivity analysis helped us better understand the model's responses to the input parameters used. It was sensitive primarily to parameters describing (i) the exposure of animals to food contaminated with *T. solium* eggs, including the distribution of non-farmer-controlled feed and access to contaminated environment, and (ii) the infectious capacity of *T. solium* eggs, their excretion and survival in the environment. This exploratory approach allowed us to identify the important parameters, highlighting the research needs to be carried out to reinforce the likelihood of the model results and help us to test the impact of the control scenarios against cysticercosis in pig production areas characteristic of the country's situation.

**Keywords:** *Agent-based model, Epidemiology, Madagascar, Cysticercosis, Food safety*